

PUBLICATION NUMBER : 2002114768
PUBLICATION DATE : 16-04-02

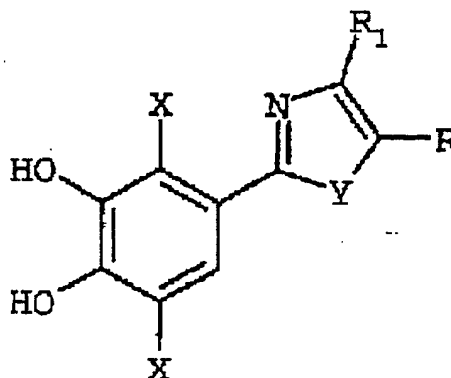
APPLICATION DATE : 11-10-00
APPLICATION NUMBER : 2000311207

APPLICANT : JAPAN TOBACCO INC;

INVENTOR : OTA TAKESHI;

INT.CL. : C07D263/32 A61K 31/4164 A61K
31/421 A61K 31/426 A61K 31/427
A61P 3/10 A61P 43/00 C07D233/64
C07D277/22 C07D277/24

TITLE :
2-(2,5-DIHALOGEN-3,4-DIHYDROXYPHENYL)AZOLE
AND MEDICINAL COMPOSITION
CONTAINING THE SAME



[I]

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a prophylactic and therapeutic medicine for diabetes of a new type that has excellent protein tyrosine phosphatase 1B(PTP1B) inhibitory action and can directly improve the action of insulin.

SOLUTION: The objective prophylactic and therapeutic agent is 2-(2,5-dihalo-3,4-dihydroxyphenyl)azole represented by general formula [I] (wherein one of R or R1 is H, the other is an aryl group which may be substituted or a 5- or 6-membered heteroaryl group which may be substituted; X is a halogen atom; Y is a sulfur or oxygen atom or the like) or pharmaceutically acceptable salt thereof.

COPYRIGHT: (C)2002,JPO

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-114768

(P2002-114768A)

(43) 公開日 平成14年4月16日 (2002.4.16)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	キーワード* (参考)
C 0 7 D 263/32		C 0 7 D 263/32	4 C 0 3 3
A 6 1 K 31/4164		A 6 1 K 31/4164	4 C 0 5 6
31/421		31/421	4 C 0 8 6
31/426		31/426	
31/427		31/427	

審査請求 未請求 請求項の数38 O L (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-311207 (P2000-311207)

(22) 出願日 平成12年10月11日 (2000. 10. 11)

(71) 出願人 000004569

日本たばこ産業株式会社

東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

(72) 発明者 稲葉 隆之

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産

業株式会社医薬総合研究所内

(72) 発明者 池本 知之

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産

業株式会社医薬総合研究所内

(74) 代理人 100100217

弁理士 大東 輝雄

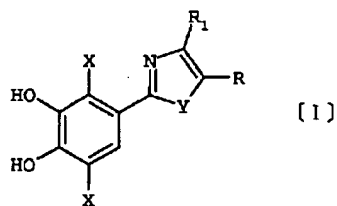
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2- (2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル) アゾール化合物及びそれを含有してなる医薬組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】優れた蛋白質チロシンホスファターゼ1B (P T P 1 B) 阻害作用を有し、直接インスリンの作用を改善できる新しいタイプの糖尿病の予防又は治療薬の提供。

【解決手段】一般式〔I〕

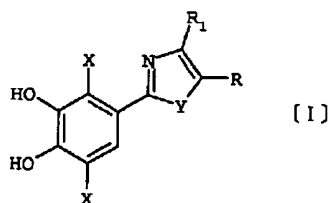


(式中、R又はR₁の一方は水素原子であり、他方は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよい5乃至6員のヘテロアリール基であり、Xはハロゲン原子であり、Yは硫黄原子又は酸素原子等である) で表される2- (2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル) アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式〔I〕

【化1】



〔式中、R又はR₁の一方は、水素原子であり、他方は、置換されていてもよいアリール基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する置換されていてもよい5乃至6員のヘテロアリール基であり、Xは、ハロゲン原子であり、Yは、硫黄原子、酸素原子、又は-NR₂-（ここで、R₂は水素原子又はC₁₋₄アルキル基である）である〕で表される2-（2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル）アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項2】 R又はR₁の一方が、水素原子であり、他方が下記から選ばれる同一又は異なってもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよい、アリール基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員のヘテロアリール基置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基；置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基；C₁₋₄アルキルチオ基；C₁₋₄アルキルスルフィニル基；C₁₋₄アルキルスルホニル基；アミノスルホニル基；ハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；C₂₋₅アルコキシカルボニル基；-NR₃R₄；-N(R₅)CONR₃R₄；-N(R₅)COR₆；-CONR₃R₄（ここで、R₃及びR₄は同一又は異なってもよく、水素原子、C₁₋₄アルキル基、又はR₃及びR₄が結合する窒素原子と一緒にあって、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を含んでもよい5乃至6員の複素環基であり、R₅は水素原子又はC₁₋₄アルキル基であり、R₆はC₁₋₄アルキル基又はC₁₋₄アルコキシ基である）である請求項1記載の2-（2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル）アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項3】 R又はR₁の一方が、水素原子であり、他方が下記から選ばれる同一又は異なってもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいアリール基C₁₋₄アルコキシ基；ハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；C₂₋₅アルコキシカルボニル基；-CONR₃R₄（ここで、R₃及びR₄は同一又は異なってもよく、水素原子、C₁₋₄アルキル基、又はR₃及びR₄が結合する窒素原子と一緒にあって、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を含んでもよい5乃至6員の複素環基である）である請求項2記載の2-（2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒド

ロキシフェニル）アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項4】 R又はR₁の一方が、水素原子であり、他方が下記から選ばれる同一又は異なってもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいアリール基メトキシ基；フッ素原子、臭素原子；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基；メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ピロリジニルカルボニル基、モルホリノカルボニル基である請求項3記載の2-（2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル）アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項5】 R₁が水素原子である請求項1乃至請求項4記載の2-（2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル）アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項6】 Rが下記から選ばれる同一又は異なってもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

C₁₋₄アルコキシ基；ハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；C₂₋₅アルコキシカルボニル基；-CONR₃R₄（ここで、R₃及びR₄は同一又は異なってもよく、水素原子、C₁₋₄アルキル基、又はR₃及びR₄が結合する窒素原子と一緒にあって、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を含んでもよい5乃至6員の複素環基である）である請求項3記載の2-（2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル）アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項7】 Rが下記から選ばれる同一又は異なってもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

C₁₋₄アルコキシ基；ハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；C₂₋₅アルコキシカルボニル基である請求項6記載の2-（2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル）アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項8】 Rが下記から選ばれる同一又は異なってもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

メトキシ基；臭素原子；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基である請求項7記載の2-（2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル）アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項9】 Rがフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-プロモフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-シアノフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニ

よい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいアリール基

C_{1-4} アルコキシ基; ハロゲン原子; ニトロ基; シアノ基; カルボキシル基; C_{2-5} アルコキシカルボニル基; $-CONR_3R_4$ (ここで、 R_3 及び R_4 は同一又は異なっているとしてもよく、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、又は R_3 及び R_4 が結合する窒素原子と一緒にあって、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を含んでいてもよい5乃至6員の複素環基である)である上記(2)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0022】(4) R 又は R_1 の一方が、水素原子であり、他方が下記から選ばれる同一又は異なっているとしてもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいアリール基

メトキシ基; フッ素原子、臭素原子; ニトロ基; シアノ基; カルボキシル基; メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基; メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ピロリジニルカルボニル基、モルホリノカルボニル基である上記(3)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0023】(5) R_1 が水素原子である上記(1)乃至上記(4)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0024】(6) R が下記から選ばれる同一又は異なっているとしてもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

C_{1-4} アルコキシ基; ハロゲン原子; ニトロ基; シアノ基; カルボキシル基; C_{2-5} アルコキシカルボニル基; $-CONR_3R_4$ (ここで、 R_3 及び R_4 は同一又は異なっているとしてもよく、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、又は R_3 及び R_4 が結合する窒素原子と一緒にあって、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を含んでいてもよい5乃至6員の複素環基である)である上記(3)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0025】(7) R が下記から選ばれる同一又は異なっているとしてもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

C_{1-4} アルコキシ基; ハロゲン原子; ニトロ基; シアノ基; カルボキシル基; C_{2-5} アルコキシカルボニル基である上記(6)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0026】(8) R が下記から選ばれる同一又は異なっているとしてもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

もよいフェニル基

メトキシ基; 臭素原子; ニトロ基; シアノ基; カルボキシル基; メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基である上記(7)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0027】(9) R がフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-プロモフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-シアノフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、3-カルボキシ-4-メトキシカルボニルフェニル基である上記(8)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0028】(10) R がフェニル基、4-カルボキシフェニル基である上記(9)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0029】(11) R が水素原子である上記(1)乃至上記(4)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0030】(12) R_1 が下記から選ばれる同一又は異なっているとしてもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

C_{1-4} アルコキシ基; ハロゲン原子; ニトロ基; シアノ基; カルボキシル基; C_{2-5} アルコキシカルボニル基; $-CONR_3R_4$ (ここで、 R_3 及び R_4 は同一又は異なっているとしてもよく、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、又は R_3 及び R_4 が結合する窒素原子と一緒にあって、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を含んでいてもよい5乃至6員の複素環基である)である上記(3)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0031】(13) R_1 が下記から選ばれる同一又は異なっているとしてもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

C_{1-4} アルコキシ基; ハロゲン原子; カルボキシル基; C_{2-5} アルコキシカルボニル基; $-CONR_3R_4$ (ここで、 R_3 及び R_4 は同一又は異なっているとしてもよく、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、又は R_3 及び R_4 が結合する窒素原子と一緒にあって、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を含んでいてもよい5乃至6員の複素環基である)である上記(12)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0032】(14) R_1 が下記から選ばれる同一又は

いても種々報告されている。例えば、特開平5-51318号公報、特開平10-101562号公報、WO 92/09586号公報及びEP 0 934 937号公報には、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-フェニルチアゾール等のチアゾール及びオキサゾール化合物が活性酸素抑制剤として有用であり、その用途として糖尿病治療剤等を開示されている。しかしながら、同公報化合物は活性酸素抑制剤として有用なものであり、作用機序の異なるPTP1B阻害剤としての有用性についての開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。また、同公報の特許請求の範囲には、例えば、 R^1 及び R^3 として同一又は異なって、アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子等からなる群より選ばれた基を1から5個有することのあるフェニル基；アルキル基等で置換されていてもよい複素環基等が、 R^2 として水素原子；フェニル基等がそれぞれ定義されているが、同公報明細書中には本発明化合物のごとき構造、即ち2-(2,5-ジハロゲン-3,4-ジヒドロキシフェニル)アゾール構造を有する化合物の製造及び使用を裏付ける実施例の記載は見当たらない。

【0013】特開昭61-40276号公報には、2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-4-(4-ジメチルアミノフェニル)-1,3-オキサゾール等のオキサゾール誘導体及びチアゾール誘導体が開示されている。しかしながら、同公報化合物は過酸化水素及びペルオキシダーゼ作用物質の検出試薬として有用なものであり、PTP1B阻害剤としての有用性についての開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。また、同公報には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示もそれを示唆する旨の記載も見当たらない。

【0014】WO 98/08830号公報には、2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-フェニルチアゾール等のチアゾール誘導体が開示されている。しかしながら、同文献には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。また、同公報化合物はホスホジエステラーゼIVの選択的阻害剤として有用なものであり、本発明のごときPTP1B阻害剤としての有用性については開示もそれを示唆する旨の記載も見当たらない。

【0015】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、前記のごとくPTP1Bを特異的に阻害する化合物を提供すべく鋭意検討した結果、2-(2,5-ジハロゲン-3,4-ジヒドロキシフェニル)アゾール構造を有する化合物が優れたPTP1B阻害活性を示し、即ち直接的にインスリン作用を改善することのできる新しいタイプの糖尿病治療薬として有用な化合物を見出し、本発明を完成するに至った。

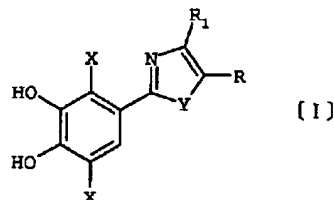
【0016】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明は、下記(1)乃至(38)に示す2-(2,5-ジハロゲン-3,4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩及びそれら2-(2,5-ジハロゲン-3,4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物を含んでなる医薬組成物に関する。

【0017】(1) 一般式〔I〕

【0018】

【化2】



【0019】〔式中、R又は R_1 の一方は、水素原子であり、他方は、置換されていてもよいアリール基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する置換されていてもよい5乃至6員のヘテロアリール基であり、Xは、ハロゲン原子であり、Yは、硫黄原子、酸素原子、又は-N R_2 -（ここで、 R_2 は水素原子又は C_{1-4} アルキル基である）である〕で表される2-(2,5-ジハロゲン-3,4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0020】(2) R又は R_1 の一方が、水素原子であり、他方が下記から選ばれる同一又は異なっているもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよい、アリール基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員のヘテロアリール基

置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基；置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基； C_{1-4} アルキルチオ基； C_{1-4} アルキルスルフィニル基； C_{1-4} アルキルスルホニル基；アミノスルホニル基；ハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基； C_{2-5} アルコキシカルボニル基；-N R_3R_4 ；-N(R_5)CON R_3R_4 ；-N

(R_5)COR $_6$ ；-CON R_3R_4 （ここで、 R_3 及び R_4 は同一又は異なっているもよく、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、又は R_3 及び R_4 が結合する窒素原子と一緒にあって、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を含んでいてもよい5乃至6員の複素環基であり、 R_5 は水素原子又は C_{1-4} アルキル基であり、 R_6 は C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基である）である上記(1)記載の2-(2,5-ジハロゲン-3,4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0021】(3) R又は R_1 の一方が、水素原子であり、他方が下記から選ばれる同一又は異なっているも

リンの作用は重要であり、その障害、即ちインスリン抵抗性やインスリン分泌低下が、糖尿病に深く関与していると考えられている。

【0005】インスリンは膵β細胞から分泌されて、その標的細胞である骨格筋細胞や脂肪細胞の膜表面にあるインスリン受容体に結合した後、細胞内ドメインのチロシン残基が自己リン酸化される。その後、インスリン受容体の基質であるIRS (insulin receptor substrate)、APS (adapter protein containing PH and SH2 domain) 等のチロシン残基がリン酸化され、PI₃キナーゼ-Akt経路が活性化することによりグルコーストランスポーターを細胞膜上へと移行させグルコースの取り込みが起こり、血中の糖濃度が低下する。一方で、このインスリンによる細胞内シグナル伝達を負に調整するチロシン脱リン酸化を行うチロシンホスファターゼも存在し、その活性化を抑制している。このように、チロシンリン酸化がインスリン作用における中心的役割を担っているが、チロシンリン酸化がリン酸化酵素であるチロシンキナーゼと脱リン酸化酵素であるチロシンホスファターゼの活性のバランスによって決まることを考えれば、チロシンホスファターゼはチロシンキナーゼと共にインスリンシグナル伝達に直接的に関与する重要な調節的役割を果たしていると考えられる。

【0006】現在、チロシンホスファターゼは大きな遺伝子ファミリーを形成し、70数種類以上のアイソザイムが報告されているが、その中でも蛋白質チロシンホスファターゼ1B (PTP1B; Protein Tyrosine Phosphatase 1B) がインスリンシグナル伝達に特異的なホスファターゼであると考えられている。特に、高ブドウ糖培養でPTP1Bの遺伝子発現が増加することを認め、その細胞内局在が変化しインスリン受容体やIRS-1のチロシンリン酸化が減少し、インスリン抵抗性を誘導すること (J. Biol. Chem., 270: 7724-7730, 1995; J. Biochem. (Tokyo), 123: 813-820, 1998)、PTP1Bの野生型の導入で糖輸送体GLUT4のトランスポレーションが障害され、ホスファターゼ活性欠損ミュータントではその効果が認められなかったこと、更に最近、PTP1Bのノックアウトマウスでインスリン感受性が増強し、また高脂肪食に対して肥満抵抗性となると報告されたこと (Science, 283: 1544-1548, 1999) から、この酵素がインスリン抵抗性改善の一つのターゲットとなり得る可能性があることが示唆されている。現に、チロシンホスファターゼ阻害薬として以前から知られているバナジン酸が動物実験等においてインスリン抵抗性改善効果を示すことが認められている。

【0007】従って、このようなチロシンホスファターゼ、特にPTP1Bの異常活性化を抑制及び/又は阻害

する薬物は、インスリン感受性、インスリン抵抗性及び/又は耐糖性を改善し、インスリンの細胞内シグナル伝達を正常に戻すような新しいタイプの糖尿病治療薬となり得る。また、肥満症、神経変性疾患等様々な疾病治療薬への応用も期待できる。

【0008】最近に至り、このように蛋白質チロシンホスファターゼを阻害することで糖尿病等の疾患の治療を行うことを目的とした化合物について種々の報告がなされている。例えば、WO 00/17211号公報には、PTP-1B阻害作用を有するホスホン酸誘導体が開示されている。しかしながら、同公報には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。

【0009】特表平11-508919号公報 (US 5, 770, 620号公報) には、蛋白質チロシンホスファターゼ阻害剤として有用なアリールアクリル酸誘導体が開示されている。しかしながら、同公報には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。

【0010】WO 98/27092号公報 (US 6, 080, 772号公報) には、蛋白質チロシンホスファターゼ阻害作用を有するチアゾール化合物が開示されている。しかしながら、同公報には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。

【0011】WO 99/58522号公報にはナフト [2, 3-B] ヘテロアル-4-イル誘導体が、WO 99/58511号公報にはオキサ/チアゾール-アリール-カルボン酸が、WO 99/58521号公報及びUS 6, 110, 962号公報には11-アリール-ベンゾ [B] ナフト [2, 3-D] フラン及び11-アリール-ベンゾ [B] ナフト [2, 3-D] チオフェンが、WO 99/58518号公報にはビフェニル-オキソ-酢酸が、WO 99/61419号公報には2, 3, 5-置換ビフェニルが、WO 99/58520号公報にはビフェニル-スルホニル-アリール-カルボン酸が、WO 99/61435号公報にはベンゾチオフェン、ベンゾフラン及びインドールが、US 6, 103, 708号公報にはフラン、ベンゾフラン及びチオフェンが、US 6, 110, 963号公報にはアリール-オキソ-酢酸が、US 6, 001, 867号公報には1-アリール-ジベンゾチオフェンが、US 6, 057, 316号公報には4-アリール-1-オキサ-9-チア-シクロペンタ [B] フルオレンが、US 6, 063, 815号公報にはベンゾフェノンが、それぞれ蛋白質チロシンホスファターゼ阻害作用を有するとして開示されている。しかしながら、これら公報には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。

【0012】また、本発明のごときアゾール化合物につ

フェニル) - 4 - [4-メトキシ-3-(1-ピロリジニルカルボニル)フェニル]チアゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル) - 4 - [4-メトキシ-3-(メチルカルバモイル)フェニル]チアゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル) - 4 - [4-メトキシ-3-(モルホリノカルボニル)フェニル]チアゾール、2-(2, 5-ジクロロ-3, 4-ジヒドロキシフェニル) - 4 - (4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル)チアゾール、及び4-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル) - 2 - (2, 5-ジクロロ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)チアゾールからなる群より選ばれる請求項29記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項32】 2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル) - 5 - フェニルオキサゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル) - 5 - (4-エトキシカルボニルフェニル)オキサゾール、5-(4-カルボキシフェニル) - 2 - (2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)オキサゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル) - 5 - (4-メトキシフェニル)オキサゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル) - 5 - (2-ナフチル)オキサゾール、5-(4-ビフェニル) - 2 - (2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)オキサゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル) - 5 - (4-ニトロフェニル)オキサゾール、5-(4-ブromoフェニル) - 2 - (2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)オキサゾール、及び5-(4-シアノフェニル) - 2 - (2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)オキサゾールからなる群より選ばれる請求項29記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項33】 2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル) - 5 - フェニルチアゾールである請求項30記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項34】 5-(4-カルボキシフェニル) - 2 - (2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)チアゾールである請求項30記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項35】 2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル) - 4 - (4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル)チアゾールである請求項31記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシ

フェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項36】 請求項1乃至請求項35記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項37】 請求項1乃至請求項35記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなる蛋白質チロシンホスファターゼ1B阻害剤。

【請求項38】 請求項1乃至請求項35記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなる糖尿病治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は、新規な2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物に関するものであり、更に詳しくは蛋白質チロシンホスファターゼ1B (PTP1B; Protein Tyrosine Phosphatase 1B)阻害活性を有する2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩を含有してなる医薬組成物に関する。

【0002】

【従来技術】糖尿病は、慢性的な高血糖状態を主徴とした様々な代謝異常を引き起こす疾患であり、口渇、多飲、多尿、体重減少等高血糖に基づく様々な症状を示す。また、このような高血糖状態が長く続くと網膜症、腎症、神経障害、動脈硬化に基づく心筋梗塞や脳梗塞等のいろいろな合併症を起こすことも知られている。

【0003】糖尿病は大別すると、膵β細胞の損傷・破壊によって絶対的なインスリン欠乏を起こすI型糖尿病 (IDDM; インスリン依存型糖尿病)と、インスリン抵抗性とインスリン分泌低下によって相対的なインスリン欠乏を起こすII型糖尿病 (NIDDM; インスリン非依存型糖尿病)、及び遺伝子の異常や他の疾患に伴い二次的に発症する特殊な糖尿病と、妊娠糖尿病の四つの型に分けられ、また発症当初は、II型糖尿病と診断された者の中には、経過と共に次第にインスリン分泌能が低下し、ついにはI型糖尿病に至る場合もある。

【0004】ところで、生体の糖代謝をみると、生体のエネルギー源や構成成分となる材料は断続的に体内に取り込まれているのに対し、例えば脳は間断なくグルコースを消費している。このような状況の中で、血糖値はほぼ一定に保たれており、このような血糖調節を可能にしているのは、血糖調節に係わるホルモン、臓器での代謝、臓器間での糖質等のやりとりの相互作用である。その中でも、特に血糖調節に係わるホルモンであるインス

4-ジヒドロキシフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール、4-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-4-[3-(ジメチルカルバモイル)-4-メトキシフェニル]チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-4-[4-メトキシ-3-(1-ピロリジニルカルボニル)フェニル]チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-4-[4-メトキシ-3-(メチルカルバモイル)フェニル]チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-4-[4-メトキシ-3-(モルホリノカルボニル)フェニル]チアゾール、2-(2,5-ジクロロ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル)チアゾール、4-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-(2,5-ジクロロ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-フェニルオキサゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-エトキシカルボニルフェニル)オキサゾール、5-(4-カルボキシフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)オキサゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)オキサゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(2-ナフチル)オキサゾール、5-(4-ビフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)オキサゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-ニトロフェニル)オキサゾール、5-(4-ブロモフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)オキサゾール、及び5-(4-シアノフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)オキサゾールからなる群より選ばれる請求項1記載の2-(2,5-ジハロゲン-3,4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項30】 2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-フェニルチアゾール、5-(4-カルボキシフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-エトキシカルボニルフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(2-ナフチル)チアゾール、5-(4-ビフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒド

ロキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-ニトロフェニル)チアゾール、5-(4-ブロモフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、5-(4-シアノフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(3-メトキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(2-メトキシフェニル)チアゾール、5-(3-カルボキシフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル)チアゾール、5-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジクロロ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-フェニルチアゾール、2-(2,5-ジクロロ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)チアゾール、5-(4-カルボキシフェニル)-2-(2,5-ジクロロ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、及び2-(2,5-ジクロロ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-エトキシカルボニルフェニル)チアゾールからなる群より選ばれる請求項29記載の2-(2,5-ジハロゲン-3,4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項31】 2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-4-フェニルチアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(4-エトキシカルボニルフェニル)チアゾール、4-(4-カルボキシフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(2,4-ジメトキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール、4-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-4-[3-(ジメチルカルバモイル)-4-メトキシフェニル]チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシ

の医薬上許容し得る塩。

【請求項23】 Rが水素原子であり、R₁が下記から選ばれる同一又は異なっているもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

C₁₋₄アルコキシ基；ハロゲン原子；カルボキシル基；C₂₋₅アルコキシカルボニル基-CONR₃R₄（ここで、R₃及びR₄は同一又は異なっているもよく、水素原子、C₁₋₄アルキル基、又はR₃及びR₄が結合する窒素原子と一緒に、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を含んでいてもよい5乃至6員の複素環基である）であり、Yが硫黄原子である請求項3記載の2-（2，5-ジハロゲン-3，4-ジヒドロキシフェニル）アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項24】 Rが水素原子であり、R₁が下記から選ばれる同一又は異なっているもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

メトキシ基；フッ素原子；カルボキシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基；メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ヒロリジニルカルボニル基、モルホリノカルボニル基であり、Yが硫黄原子である請求項23記載の2-（2，5-ジハロゲン-3，4-ジヒドロキシフェニル）アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項25】 Rが水素原子であり、R₁が4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル基であり、Yが硫黄原子である請求項24記載の2-（2，5-ジハロゲン-3，4-ジヒドロキシフェニル）アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項26】 Rが下記から選ばれる同一又は異なっているもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

C₁₋₄アルコキシ基；ハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；C₂₋₅アルコキシカルボニル基であり、R₁が水素原子であり、Yが酸素原子である請求項3記載の2-（2，5-ジハロゲン-3，4-ジヒドロキシフェニル）アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項27】 Rが下記から選ばれる同一又は異なっているもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

メトキシ基；臭素原子；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；エトキシカルボニル基であり、R₁が水素原子であり、Yが酸素原子である請求項26記載の2-（2，5-ジハロゲン-3，4-ジヒドロキシフェニル）アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項28】 Xが塩素原子、又は臭素原子である請求項1乃至請求項27記載の2-（2，5-ジハロゲン-3，4-ジヒドロキシフェニル）アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項29】 2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）-5-フェニルチアゾール、5-（4-カルボキシフェニル）-2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）チアゾール、2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）-5-（4-エトキシカルボニルフェニル）チアゾール、2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）-5-（4-メトキシフェニル）チアゾール、2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）-5-（2-ナフチル）チアゾール、5-（4-ビフェニル）-2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）チアゾール、2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）-5-（4-ニトロフェニル）チアゾール、5-（4-ブromoフェニル）-2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）チアゾール、5-（4-シアノフェニル）-2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）チアゾール、2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）-5-（3-メトキシフェニル）チアゾール、2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）-5-（2-メトキシフェニル）チアゾール、5-（3-カルボキシフェニル）-2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）チアゾール、2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）-5-（4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル）チアゾール、5-（3-カルボキシ-4-メトキシフェニル）-2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）チアゾール、2-（2，5-ジクロロ-3，4-ジヒドロキシフェニル）-5-フェニルチアゾール、2-（2，5-ジクロロ-3，4-ジヒドロキシフェニル）-5-（4-メトキシフェニル）チアゾール、5-（4-カルボキシフェニル）-2-（2，5-ジクロロ-3，4-ジヒドロキシフェニル）チアゾール、2-（2，5-ジクロロ-3，4-ジヒドロキシフェニル）-5-（4-エトキシカルボニルフェニル）チアゾール、2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）-4-（4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル）チアゾール、2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）-4-フェニルチアゾール、2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）-4-（4-エトキシカルボニルフェニル）チアゾール、4-（4-カルボキシフェニル）-2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）チアゾール、2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）-4-（4-メトキシフェニル）チアゾール、2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）-4-（2，4-ジメトキシフェニル）チアゾール、2-（2，5-ジブromo-3，4-ジヒドロキシフェニル）-4-（2，5-ジメトキシフェニル）チアゾール、2-（2，5-ジブromo-3，

ル基、3-カルボキシ-4-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル基である請求項8記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項10】 Rがフェニル基、4-カルボキシフェニル基である請求項9記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項11】 Rが水素原子である請求項1乃至請求項4記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項12】 R₁が下記から選ばれる同一又は異なっているもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

C₁₋₄アルコキシ基; ハロゲン原子; ニトロ基; シアノ基; カルボキシル基; C₂₋₅アルコキシカルボニル基; -CONR₃R₄ (ここで、R₃及びR₄は同一又は異なっているもよく、水素原子、C₁₋₄アルキル基、又はR₃及びR₄が結合する窒素原子と一緒に、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を含んでいてもよい5乃至6員の複素環基である)である請求項3記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項13】 R₁が下記から選ばれる同一又は異なっているもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

C₁₋₄アルコキシ基; ハロゲン原子; カルボキシル基; C₂₋₅アルコキシカルボニル基; -CONR₃R₄ (ここで、R₃及びR₄は同一又は異なっているもよく、水素原子、C₁₋₄アルキル基、又はR₃及びR₄が結合する窒素原子と一緒に、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を含んでいてもよい5乃至6員の複素環基である)である請求項12記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項14】 R₁が下記から選ばれる同一又は異なっているもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

メトキシ基; フッ素原子; カルボキシル基; メトキシカルボニル基; エトキシカルボニル基; メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ピロリジニルカルバモイル基、モルホリノカルバモイル基である請求項13記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項15】 R₁がフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-カルボキシフェ

ニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、2, 5-ジメトキシフェニル基、3-カルボキシ-4-メトキシフェニル基、4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシ-3-(メチルカルバモイル)フェニル基、3-(ジメチルカルバモイル)-4-メトキシフェニル基、4-メトキシ-3-(1-ピロリジニルカルボニル)フェニル基、4-メトキシ-3-(モルホリノカルボニル)フェニル基である請求項14記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項16】 R₁が4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル基である請求項15記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項17】 Yが硫黄原子である請求項1乃至請求項16記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項18】 Yが酸素原子である請求項1乃至請求項16記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項19】 Yが-NR₂- (ここで、R₂は水素原子又はC₁₋₄アルキル基である)である請求項1乃至請求項16記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項20】 Rが下記から選ばれる同一又は異なっているもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

C₁₋₄アルコキシ基; ハロゲン原子; ニトロ基; シアノ基; カルボキシル基; C₂₋₅アルコキシカルボニル基であり、R₁が水素原子であり、Yが硫黄原子である請求項3記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項21】 Rが下記から選ばれる同一又は異なっているもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

メトキシ基; 臭素原子; ニトロ基; シアノ基; カルボキシル基; メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基であり、R₁が水素原子であり、Yが硫黄原子である請求項20記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項22】 Rがフェニル基又は4-カルボキシフェニル基であり、R₁が水素原子であり、Yが硫黄原子である請求項21記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はそ

は異なっているもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

メトキシ基; フッ素原子; カルボキシル基; メトキシカルボニル基; エトキシカルボニル基; メチルカルバモイル基; ジメチルカルバモイル基; ピロリジニルカルバモイル基; モルホリノカルバモイル基である上記(13)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0033】(15) R_1 がフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-カルボキシフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、2, 5-ジメトキシフェニル基、3-カルボキシ-4-メトキシフェニル基、4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシ-3-(メチルカルバモイル)フェニル基、3-(ジメチルカルバモイル)-4-メトキシフェニル基、4-メトキシ-3-(1-ピロリジニルカルボニル)フェニル基、4-メトキシ-3-(モルホリノカルボニル)フェニル基である上記(14)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0034】(16) R_1 が4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル基である上記(15)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0035】(17) Yが硫黄原子である上記(1)乃至上記(16)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0036】(18) Yが酸素原子である上記(1)乃至上記(16)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0037】(19) Yが $-NR_2-$ (ここで、 R_2 は水素原子又は C_{1-4} アルキル基である)である上記(1)乃至上記(16)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0038】(20) Rが下記から選ばれる同一又は異なっているもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

C_{1-4} アルコキシ基; ハロゲン原子; ニトロ基; シアノ基; カルボキシル基; C_{2-5} アルコキシカルボニル基であり、 R_1 が水素原子であり、Yが硫黄原子である上記(3)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0039】(21) Rが下記から選ばれる同一又は異なっているもよい1乃至3個の置換基で置換されてい

てもよいフェニル基

メトキシ基; 酸素原子; ニトロ基; シアノ基; カルボキシル基; メトキシカルボニル基; エトキシカルボニル基であり、 R_1 が水素原子であり、Yが硫黄原子である上記(20)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0040】(22) Rがフェニル基又は4-カルボキシフェニル基であり、 R_1 が水素原子であり、Yが硫黄原子である上記(21)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0041】(23) Rが水素原子であり、 R_1 が下記から選ばれる同一又は異なっているもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

C_{1-4} アルコキシ基; ハロゲン原子; カルボキシル基; C_{2-5} アルコキシカルボニル基- $CONR_3R_4$ (ここで、 R_3 及び R_4 は同一又は異なっているもよく、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、又は R_3 及び R_4 が結合する窒素原子と一緒に、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を含んでいてもよい5乃至6員の複素環基である)であり、Yが硫黄原子である上記(3)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0042】(24) Rが水素原子であり、 R_1 が下記から選ばれる同一又は異なっているもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

メトキシ基; フッ素原子; カルボキシル基; メトキシカルボニル基; エトキシカルボニル基; メチルカルバモイル基; ジメチルカルバモイル基; ピロリジニルカルボニル基; モルホリノカルボニル基であり、Yが硫黄原子である上記(23)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0043】(25) Rが水素原子であり、 R_1 が4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル基であり、Yが硫黄原子である上記(24)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0044】(26) Rが下記から選ばれる同一又は異なっているもよい1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

C_{1-4} アルコキシ基; ハロゲン原子; ニトロ基; シアノ基; カルボキシル基; C_{2-5} アルコキシカルボニル基であり、 R_1 が水素原子であり、Yが酸素原子である上記(3)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0045】(27) Rが下記から選ばれる同一又は

【0047】(29) 2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-フェニルチアゾール、5-(4-カルボキシフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-エトキシカルボン酸フェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(2-ナフチル)チアゾール、5-(4-ビフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-ニトロフェニル)チアゾール、5-(4-ブロモフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、5-(4-シアノフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(3-メトキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(2-メトキシフェニル)チアゾール、5-(3-カルボキシフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-メトキシ-3-メトキシカルボン酸フェニル)チアゾール、5-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジクロロ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-フェニルチアゾール、2-(2,5-ジクロロ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)チアゾール、5-(4-カルボキシフェニル)-2-(2,5-ジクロロ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2,5-ジクロロ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-エトキシカルボン酸フェニル)チアゾール、2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(4-メトキシ-3-メトキシカルボン酸フェニル)チアゾール、2-

ル) - 4 - フェニルチアゾール、2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 4 - (4 - エトキシカルボニルフェニル) チアゾール、4 - (4 - カルボキシフェニル) - 2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) チアゾール、2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール、2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 4 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) チアゾール、2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 4 - (2, 5 - ジメトキシフェニル) チアゾール、2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール、4 - (3 - カルボキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) チアゾール、2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 4 - [3 - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシフェニル] チアゾール、2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 4 - [4 - メトキシ - 3 - (1 - ピロリジニルカルボニル) フェニル] チアゾール、2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 4 - [4 - メトキシ - 3 - (メチルカルバモイル) フェニル] チアゾール、2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 4 - [4 - メトキシ - 3 - (モルホリノカルボニル) フェニル] チアゾール、2 - (2, 5 - ジクロロ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 4 - (4 - メトキシ - 3 - メトキシカルボニルフェニル) チアゾール、4 - (3 - カルボキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (2, 5 - ジクロロ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) チアゾール、2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 5 - フェニルオキサゾール、2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 5 - (4 - エトキシカルボニルフェニル) オキサゾール、5 - (4 - カルボキシフェニル) - 2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) オキサゾール、2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール、2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 5 - (2 - ナフチル) オキサゾール、5 - (4 - ビフェニル) - 2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) オキサゾール、2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 5 - (4 - ニトロフェニル) オキサゾール、5 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) オキサゾール、及び 5 - (4 - シアノフェニル) - 2 - (2, 5 - ジプロモ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) オキサゾールからなる群より選ばれる上記 (1) 記載の 2 - (2, 5 - ジハロゲン - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

ロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒；テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル等のエステル系溶媒等の有機溶媒又は水が挙げられ、またこれらの混合溶媒であってもよい。

【0109】(工程10)本工程はYが硫黄原子である場合のチアゾール環を形成する工程であり、即ち化合物〔11〕は、化合物〔10〕を溶媒中、冷却下乃至加温下でチオカルボニル化剤と反応させることにより合成することができる。好ましいチオカルボニル化剤としては、五硫化リン、2, 4-ビス-(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド、2, 4-ジメチル-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド等が挙げられる。好ましい溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒；アセトニトリル等の極性溶媒等の有機溶媒が挙げられ、またこれらの混合溶媒であってもよい。

【0110】(工程11)化合物〔13〕は、化合物〔11〕と化合物〔12〕とを塩基存在下又は非存在下、溶媒中又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。好ましい塩基としては、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基；トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒；酢酸エチル等のエステル系溶媒；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒等の有機溶媒が挙げられ、またこれらの混合溶媒で合ってもよい。

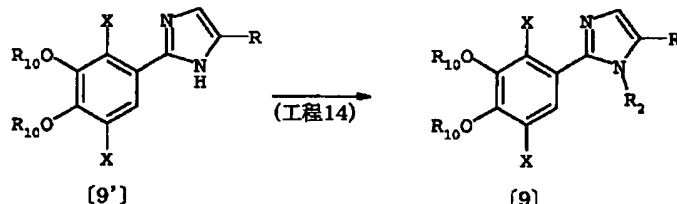
【0111】(工程12)本工程はYが酸素原子である場合のオキサゾール環を形成する工程であり、即ち化合

物〔14〕は、化合物〔10〕と化合物〔12〕とを塩基存在下又は非存在下、溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。好ましい塩基としては、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基；トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒；酢酸エチル等のエステル系溶媒；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒等の有機溶媒が挙げられ、またこれらの混合溶媒で合ってもよい。

【0112】(工程13)この工程は、上記工程2において導入された水酸基保護基又は／及び予め保護されたカルボキシル基の保護基を脱離するための工程であり、通常用いられる方法であれば特に限定されないが、例えば化合物〔1-2〕は、上記工程11又は工程12で得られた化合物〔13〕又は化合物〔14〕を塩基存在下又は酸存在下、溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。好ましい塩基としては、アンモニア等の有機塩基；水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。好ましい酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸等が挙げられる。好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；酢酸等の有機溶媒又は水が挙げられ、またこれらの混合溶媒であってもよい。なお、上記工程9乃至工程13は、前述の一般式〔I〕におけるRが水素原子である場合に特に有効である。ここで、R₂がC₁₋₄アルキル基である前述の一般式〔I〕で表される化合物の場合には、予めR₂が水素原子である化合物〔9'〕を工程7により合成後、例えば下記工程14に従って化合物〔9〕を合成することもできる。

【0113】

【化7】



【0114】なお、上記式中のR、R₂、R₁₀及びXは上記で定義されている通りである。

(工程14)化合物〔9〕は、化合物〔9'〕と化合物R₂-X₁(ここで、R₂及びX₁は上記で定義されている通りである)とを塩基存在下、溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。好ま

しい塩基としては、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基；トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エ

てもよい。

【0102】(工程6)本工程はYが酸素原子である場合のオキサゾール環を形成する工程であり、即ち化合物〔8〕は、化合物〔6〕を脱水化剤存在下、溶媒中又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。好ましい脱水化剤としては、三塩化ホスホリル、塩化チオニル、五酸化二リン等が挙げられる。好ましい溶媒としては、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；トルエンなどの炭化水素系溶媒が挙げられ、またこれらの混合溶媒であってもよい。

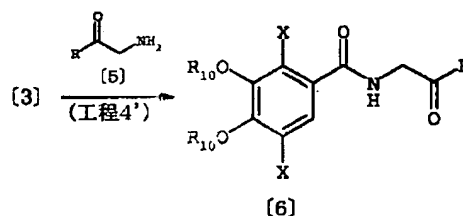
【0103】(工程7)本工程はYが-NR₂-（ここで、R₂は上記請求項1で定義されている通りである）である場合のイミダゾール環を形成する工程であり、即ち化合物〔9〕は、化合物〔6〕と対応する化合物R₂NH₂とを溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。好ましい溶媒としては、酢酸等である。

【0104】(工程8)この工程は、上記工程2において導入された水酸基保護基又は／及び予め保護されたカルボキシル基の保護基を脱離するための工程であり、通常用いられる方法であれば特に限定されないが、例えば化合物〔1-1〕は、上記工程5、工程6又は工程7で得られた化合物〔7〕、化合物〔8〕又は化合物〔9〕を塩基存在下又は酸存在下、溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。好ましい塩基としては、アンモニア等の有機塩基；水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。好ましい酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸等が挙げられる。好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；酢酸等の有機溶媒又は水が挙げられ、またこれらの混合溶媒であってもよい。なお、上記工程1乃至工程8は、前述の一般式〔I〕におけるR₁が水素原子である場合に特に有効である。ここで、化合物〔6〕は下

記に示す方法によっても合成することができる。

【0105】

【化5】

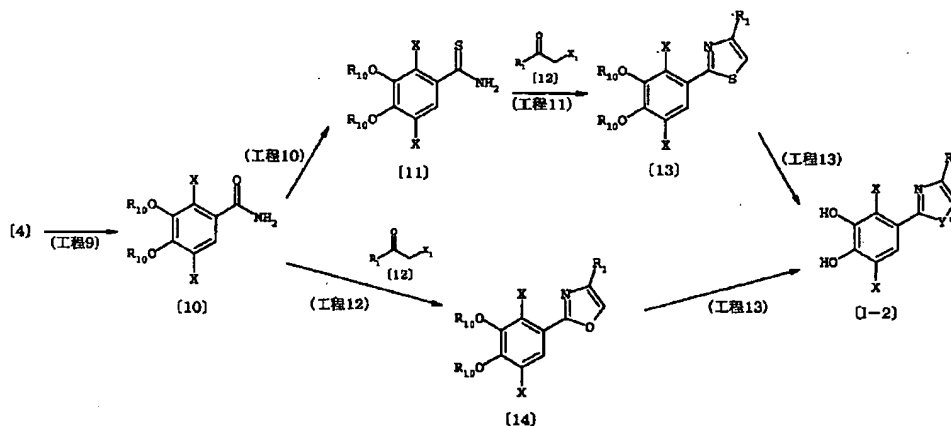


【0106】なお、上記式中のR、R₁₀及びXは上記で定義されている通りである。

(工程4') 化合物〔6〕は、化合物〔3〕と化合物〔5〕とを縮合剤にて、必要に応じて活性化剤存在下、溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。好ましい縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。好ましい活性化剤としては、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキスクシニイミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボン酸イミド等が挙げられる。好ましい溶媒としては、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の極性溶媒；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒；テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒等の有機溶媒が挙げられ、またこれらの混合溶媒であってもよい。また、上記のようにして合成された化合物〔4〕を、下記に示す方法に従って反応させることによっても一般式〔I〕で表される化合物を合成することができる。

【0107】

【化6】



【0108】なお、上記式中のY'は硫黄原子、酸素原子であり、R₁、R₁₀、X及びX₁は上記で定義されている通りである。

(工程9) 化合物〔10〕は、化合物〔4〕とアンモニアとを溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。好ましい溶媒としては、クロ

ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；ジメチルホルムアミド等の極性溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒；酢酸等の有機溶媒又は水が挙げられ、またこれらの混合溶媒であってもよい。

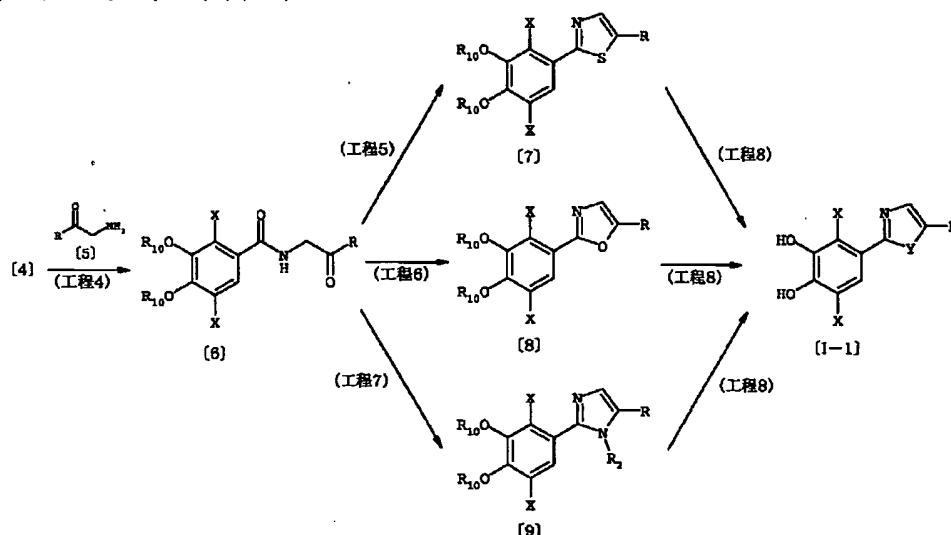
【0097】（工程2）化合物〔3〕は、化合物〔2〕を塩基存在下、無水酢酸、無水プロピオン酸、ベンジルクロライド、ベンジブロマイド、トリメチルシリルクロライド、ヨウ化メチル等と、又は酸存在下、無水酢酸、無水プロピオン酸等と、溶媒中又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。好ましい塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン等の有機塩基が挙げられる。好ましい溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピル

エーテル、ジエトキシエタン等のエーテル系溶媒；酢酸等の有機溶媒又は水が挙げられ、またこれらの混合溶媒であってもよい。

【0098】（工程3）化合物〔4〕は、化合物〔3〕を溶媒中、冷却下乃至加温下で酸ハライド化剤と反応させることにより合成することができる。好ましい酸ハライド化剤としては、塩化オキサリル、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン等が挙げられる。好ましい溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド等の極性溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒等の有機溶媒が挙げられ、またこれらの混合溶媒であってもよい。このようにして得られた化合物〔4〕を、下記に示す方法に従って反応させることにより一般式〔I〕で表される化合物を合成することができる。

【0099】

〔化4〕



【0100】なお、上記式中のR、R₂、R₁₀、X、X₁及びYは上記で定義されている通りである。

（工程4）化合物〔6〕は、化合物〔4〕と化合物〔5〕とを塩基存在下、溶媒中又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。好ましい塩基としては、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基；トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。好ましい溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒；酢酸エチル等のエステル系溶媒；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒等の有機溶媒又は水が挙げられ、ま

たこれらの混合溶媒で合ってもよい。

【0101】（工程5）本工程はYが硫黄原子である場合のチアゾール環を形成する工程であり、即ち化合物〔7〕は、化合物〔6〕を溶媒中、冷却下乃至加温下でチオカルボニル化剤と反応させることにより合成することができる。好ましいチオカルボニル化剤としては、五硫化二リン、2,4-ビス（4-メトキシフェニル）-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド、2,4-ジメチル-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド等が挙げられる。好ましい溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒；アセトニトリル等の極性溶媒等の有機溶媒が挙げられ、またこれらの混合溶媒であっ

ある。

【0085】 R_5 における「 C_{1-4} アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基であり、特に好ましくはメチル基である。

【0086】 R_6 における「 C_{1-4} アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基であり、特に好ましくはメチル基である。

【0087】 R_6 における「 C_{1-4} アルコキシ基」としては、好ましくはメトキシ基、エトキシ基であり、特に好ましくはメトキシ基である。

【0088】「医薬上許容し得る塩」とは、前述の一般式〔I〕で示される化合物と無毒性の塩を形成するものであれば如何なるものであってもよいが、例えば塩酸塩；臭化水素酸塩；ヨウ化水素酸塩；硫酸塩；硝酸塩；リン酸塩；炭酸塩；炭酸水素塩；過塩素酸塩等の無機酸塩；ギ酸塩；酢酸塩；トリフルオロ酢酸塩；プロピオン酸塩；シュウ酸塩；グリコール酸塩；コハク酸塩；乳酸塩；マレイン酸塩；ヒドロキシマレイン酸塩；メチルマレイン酸塩；フマル酸塩；アジピン酸塩；酒石酸塩；リンゴ酸塩；クエン酸塩；安息香酸塩；ケイ皮酸塩；アスコルビン酸塩；サリチル酸塩；2-アセトキシ安息香酸塩；ニコチン酸塩；イソニコチン酸塩等の有機酸塩、メタンスルホン酸塩；エタンスルホン酸塩；イセチオン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩；p-トルエンスルホン酸塩；ナフタレンスルホン酸塩等のスルホン酸塩、アスパラギン酸塩；グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸塩、ナトリウム塩；カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩；カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩；トリエチルアミン塩；ピリジン塩；ピコリン塩；ジシクロヘキシルアミン塩；N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩、リジン塩；アルギニン塩等のアミノ酸塩等を挙げることができる。また、場合によっては水和物、又はアルコール等との溶媒和物であってもよい。

【0089】より具体的に述べるならば、前述の一般式〔I〕において R_1 が水素原子の場合、 R としてはフェニル基又は4-カルボキシフェニル基が、 X として臭素原子が、 Y として硫黄原子が最も好ましく、また R が水素原子の場合、 R_1 としては4-メトキシ-3-メトキ

シカルボニルフェニル基が、 X としては臭素原子が、 Y としては硫黄原子が最も好ましい。

【0090】ここで、本発明には前述の一般式〔I〕で示される化合物のプロドラッグ化合物及びその代謝物についても包含されるものである。

【0091】本発明化合物は、PTP1B阻害作用を有し、インスリンの作用を直接改善し、インスリン感受性、インスリン抵抗性及び／又は耐糖性を改善する今までにない新しいタイプの糖尿病の予防又は治療薬として期待される。

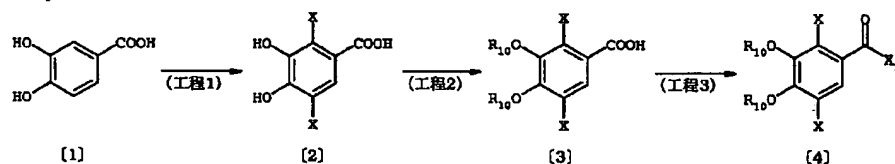
【0092】前述の一般式〔I〕で示される本発明化合物又はその医薬上許容し得る塩を医薬製剤として用いる場合には、通常、それ自体公知の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他の添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコールのようなアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテートゼラチン、ラクトース、デンプン等のような炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トロージ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態により経口又は非経口的に投与することができる。又本発明化合物は、人用医薬としての使用は勿論、動物用医薬としても使用可能である。

【0093】投与量は、疾患の種類及び程度、投与する化合物並びに投与経路、患者の年齢、性別、体重等により変わり得るが、経口投与の場合、通常、成人1日当たり前述の一般式〔I〕で表される化合物を1~1000mg、特に50mg~800mgを投与するのが好ましい。

【0094】次に、前述の一般式〔I〕で表される本発明化合物の製造方法について具体的に述べるが、本発明化合物の製造方法は、これらに限定されるものではないことは勿論である。

【0095】

【化3】



【0096】なお、上記式中の R_{10} はアセチル基、プロピオニル基、ベンジル基、トリメチルシリル基、メチル基等の水酸基保護基であり、 X_1 はハロゲン原子であり、 X は上記で定義されている通りである。

(工程1) 化合物〔2〕は、化合物〔1〕を溶媒中、冷

却下乃至加温下でハロゲン化剤と反応させることにより合成することができる。好ましいハロゲン化剤としては、臭素、塩素、N-ブロモコハク酸イミド、塩化スルフリル、N-クロロコハク酸イミド、tert-ブトキシクロライド等が挙げられる。好ましい溶媒としては、

【0074】R又はR₁における「置換されていてもよいアリール基」としては、好ましくはフェニル基、2-ナフチル基、4-ビフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-シアノフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、2, 5-ジメトキシフェニル基、3-カルボキシ-4-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシ-3-(メチルカルバモイル)フェニル基、3-(ジメチルカルバモイル)-4-メトキシフェニル基、4-メトキシ-3-(1-ピロリジニルカルボニル)フェニル基、4-メトキシ-3-(モルホリノカルボニル)フェニル基であり、特に好ましくはフェニル基、4-カルボキシフェニル基、4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル基である。

【0075】Rが置換されていてもよいアリール基である場合の「置換されていてもよいアリール基」としては、好ましくはフェニル基、2-ナフチル基、4-ビフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-シアノフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、3-カルボキシ-4-メトキシフェニル基、4-メトキシ-3-メトキシカルボニル基であり、特に好ましくはフェニル基、4-カルボキシフェニル基である。

【0076】R₁が置換されていてもよいアリール基である場合の「置換されていてもよいアリール基」としては、好ましくはフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-カルボキシフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、2, 5-ジメトキシフェニル基、3-カルボキシ-4-メトキシフェニル基、4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシ-3-(メチルカルバモイル)フェニル基、3-(ジメチルカルバモイル)-4-メトキシフェニル基、4-メトキシ-3-(1-ピロリジニルカルボニル)フェニル基、4-メトキシ-3-(モルホリノカルボニル)フェニル基であり、特に好ましくは4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル基である。

【0077】R又はR₁における窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する置換されていてもよい5乃至6員のヘテロアリール基の「ヘテロアリール基」としては、好ましくはオキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピリジリル基であり、特に好ましくはオキサゾリル基、チアゾリル基である。

【0078】R又はR₁における窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する置換されていてもよい5乃至6員のヘテロアリール基の「置換されていてもよい」としては、好ましくは1乃至3個の置換基で置換されていてもよいことを意味し、特に好ましくは1乃至2個の置換基で置換されていてもよいことを意味する。

【0079】R又はR₁における窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する置換されていてもよい5乃至6員のヘテロアリール基の「置換基」としては、好ましくは前述の置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基；前述の置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基；前述のC₁₋₄アルキルチオ基；前述のC₁₋₄アルキルスルフィニル基；前述のC₁₋₄アルキルスルホニル基；アルキルスルホニル基；前述のハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；前述のC₂₋₅アルコキシカルボニル基；-NR₃R₄（ここで、R₃及びR₄は上記請求項2で定義されている通りである）で示されるアミノ基；-N(R₅)CONR₃R₄（ここで、R₃、R₄及びR₅は上記請求項2で定義されている通りである）で示されるウレイド基；-N(R₅)COR₆（ここで、R₅及びR₆は上記請求項2で定義されている通りである）で示されるアシルアミノ基；-CONR₃R₄（ここで、R₃及びR₄は上記請求項2で定義されている通りである）で示されるカルバモイル基であり、特に好ましくはC₁₋₄アルコキシ基；ハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；C₂₋₅アルコキシカルボニル基；-CONR₃R₄である。より具体的には、メトキシ基、フッ素原子、臭素原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ピロリジニルカルボニル基、モルホリノカルボニル基である。

【0080】Xにおける「ハロゲン原子」としては、好ましくは臭素原子、塩素原子であり、特に好ましくは臭素原子である。

【0081】R₂における「C₁₋₄アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基であり、特に好ましくはメチル基である。

【0082】R₂としては、特に好ましくは水素原子である。

【0083】R₃及びR₄における「C₁₋₄アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基であり、特に好ましくはメチル基である。

【0084】R₃及びR₄における「R₃及びR₄が結合する窒素原子と一緒に、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を含んでいてもよい5乃至6員の複素環基」としては、好ましくはピロリジニル基、モルホリノ基、ピペラジニル基、ピペリジニル基であり、特に好ましくはピロリジニル基、モルホリノ基である。

基、ビフェニル基等であり、好ましくはフェニル基である。

【0067】置換されていてもよいアリール基における「置換されていてもよい」とは、同一又は異なっているもよい1乃至3個の置換基、例えば前述の置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基；前述の置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基；前述の C_{1-4} アルキルチオ基；前述の C_{1-4} アルキルスルフィニル基；前述の C_{1-4} アルキルスルホニル基；アミノスルホニル基；前述のハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；前述の C_{2-5} アルコキシカルボニル基； $-NR_3R_4$ （ここで、 R_3 及び R_4 は上記請求項2で定義されている通りである）で示されるアミノ基； $-N(R_5)CONR_3R_4$ （ここで、 R_3 、 R_4 及び R_5 は上記請求項2で定義されている通りである）で示されるウレイド基； $-N(R_5)COR_6$ （ここで、 R_5 及び R_6 は上記請求項2で定義されている通りである）で示されるアシルアミノ基； $-CONR_3R_4$ （ここで、 R_3 及び R_4 は上記請求項2で定義されている通りである）で示されるカルバモイル基等で置換されていてもよいことを意味し、好ましくは1乃至2個の置換基で置換されていてもよいことを意味する。

【0068】窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する置換されていてもよい5乃至6員のヘテロアリール基における「5乃至6員のヘテロアリール基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1乃至3個の複素原子を有する5乃至6員の芳香族複素環基を意味し、具体的にはオキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、トリアジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピリジニル基等である。

【0069】窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する置換されていてもよい5乃至6員のヘテロアリール基における「置換されていてもよい」とは、同一又は異なっているもよい1乃至3個の置換基、例えば前述の置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基；前述の置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基；前述の C_{1-4} アルキルチオ基；前述の C_{1-4} アルキルスルフィニル基；前述の C_{1-4} アルキルスルホニル基；アミノスルホニル基；前述のハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；前述の C_{2-5} アルコキシカルボニル基； $-NR_3R_4$ （ここで、 R_3 及び R_4 は上記請求項2で定義されている通りである）で示されるアミノ基； $-N(R_5)CONR_3R_4$ （ここで、 R_3 、 R_4 及び R_5 は上記請求項2で定義されている通りである）で示されるウレイド基； $-N(R_5)COR_6$ （ここで、 R_5 及び R_6 は上記請求項2で定義されている通りである）で示されるアシルアミノ基； $-CONR_3R_4$ （ここで、 R_3 及び R_4 は上記請求項2で定義されている通りで

ある）で示されるカルバモイル基等で置換されていてもよいことを意味し、好ましくは1乃至2個の置換基で置換されていてもよいことを意味する。

【0070】「 R_3 及び R_4 が結合する窒素原子と一緒に、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を含んでいてもよい5乃至6員の複素環基」とは、 R_3 及び R_4 とそれらが結合する窒素原子とが一緒になり、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有していてもよい5乃至6員の芳香族又は非芳香族の複素環基を意味し、具体的にはトリアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基等の芳香族複素環基、又はピロリジニル基、モルホリノ基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基等の非芳香族複素環基等である。好ましくは、ピロリジニル基、モルホリノ基である。以下、より具体的に述べるが、必ずしも下記に限定されるものではない。

【0071】 R 又は R_1 における置換されていてもよいアリール基の「アリール基」としては、好ましくはフェニル基である。

【0072】 R 又は R_1 における置換されていてもよいアリール基の「置換されていてもよい」としては、好ましくは1乃至3個の置換基で置換されていてもよいことを意味し、特に好ましくは1乃至2個の置換基で置換されていてもよいことを意味する。

【0073】 R 又は R_1 における置換されていてもよいアリール基の「置換基」としては、好ましくは前述の置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基；前述の置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基；前述の C_{1-4} アルキルチオ基；前述の C_{1-4} アルキルスルフィニル基；前述の C_{1-4} アルキルスルホニル基；アルキルスルホニル基；前述のハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；前述の C_{2-5} アルコキシカルボニル基； $-NR_3R_4$ （ここで、 R_3 及び R_4 は上記請求項2で定義されている通りである）で示されるアミノ基； $-N(R_5)CONR_3R_4$ （ここで、 R_3 、 R_4 及び R_5 は上記請求項2で定義されている通りである）で示されるウレイド基； $-N(R_5)COR_6$ （ここで、 R_5 及び R_6 は上記請求項2で定義されている通りである）で示されるアシルアミノ基； $-CONR_3R_4$ （ここで、 R_3 及び R_4 は上記請求項2で定義されている通りである）で示されるカルバモイル基であり、特に好ましくは C_{1-4} アルコキシ基；ハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基； C_{2-5} アルコキシカルボニル基； $-CONR_3R_4$ である。より具体的には、メトキシ基、フッ素原子、臭素原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ピロリジニルカルボニル基、モルホリノカルボニル基である。

3, 4-ジヒドロキシフェニル) アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0052】(34) 5-(4-カルボキシフェニル)-2-(2, 5-ジブromo-3, 4-ジヒドロキシフェニル) チアゾールである上記(30)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル) アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0053】(35) 2-(2, 5-ジブromo-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-4-(4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル) チアゾールである上記(31)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル) アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0054】(36) 上記(1)乃至上記(35)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル) アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【0055】(37) 上記(1)乃至上記(35)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル) アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなる蛋白質チロシンホスファターゼ1B阻害剤。

【0056】(38) 上記(1)乃至上記(35)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル) アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなる糖尿病治療薬。ここで、本明細書において使用する各置換基の定義は次の通りである。

【0057】「C₁₋₄アルキル基」とは、直鎖であっても分枝状であってもよい炭素原子数1乃至4個のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等である。好ましくは、メチル基、エチル基である。

【0058】「置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基」とは、同一又は異なっているもよい1乃至3個の置換基、例えばハロゲン原子；水酸基；アミノ基；C₁₋₄アルキルアミノ基；ジ-C₁₋₄アルキルアミノ基；C₁₋₄アルコキシ基等で置換されていてもよい前述のC₁₋₄アルキル基を意味する。具体的には、トリフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、2-(メチルアミノ)エチル基、2-(エチルアミノ)エチル基、ジメチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基、3-(ジメチルアミノ)プロピル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基等である。

【0059】「C₁₋₄アルコキシ基」とは、前述のC₁₋₄アルキル基を有するアルコキシ基を意味し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ

基、tert-ブトキシ基等である。好ましくは、メトキシ基、エトキシ基である。

【0060】「置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基」とは、同一又は異なっているもよい1乃至3個の置換基、例えばハロゲン原子；水酸基；アミノ基；C₁₋₄アルキルアミノ基；ジ-C₁₋₄アルキルアミノ基；C₁₋₄アルコキシ基等で置換されていてもよい前述のC₁₋₄アルキル基を意味する。具体的には、トリフルオロメトキシ基、2-アミノエトキシ基、メチルアミノメトキシ基、エチルアミノメトキシ基、2-(メチルアミノ)エトキシ基、2-(エチルアミノ)エトキシ基、ジメチルアミノメトキシ基、ジエチルアミノメトキシ基、3-(ジメチルアミノ)プロポキシ基、メトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、2-メトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基等である。

【0061】「C₁₋₄アルキルチオ基」とは、前述のC₁₋₄アルキル基を有するアルキルチオ基を意味し、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基等である。好ましくは、メチルチオ基、エチルチオ基である。

【0062】「C₁₋₄アルキルスルフィニル基」とは、前述のC₁₋₄アルキル基を有するアルキルスルフィニル基を意味し、具体的にはメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、イソブチルスルフィニル基、sec-ブチルスルフィニル基、tert-ブチルスルフィニル基等である。好ましくは、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基である。

【0063】「C₁₋₄アルキルスルホニル基」とは、前述のC₁₋₄アルキル基を有するアルキルスルホニル基を意味し、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等である。好ましくは、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基である。

【0064】「C₂₋₅アルコキシカルボニル基」とは、前述のC₁₋₄アルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基を意味し、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等である。好ましくは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基である。

【0065】「ハロゲン原子」とは、具体的にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子等である。

【0066】置換されていてもよいアリール基における「アリール基」とは、具体的にはフェニル、ナフチル

【0048】(30) 2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-5-フェニルチアゾール、5-(4-カルボキシフェニル)-2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-エトキシカルボニルフェニル)チアゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)チアゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-5-(2-ナフチル)チアゾール、5-(4-ビフェニル)-2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-ニトロフェニル)チアゾール、5-(4-ブプロモフェニル)-2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、5-(4-シアノフェニル)-2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-5-(3-メトキシフェニル)チアゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-5-(2-メトキシフェニル)チアゾール、5-(3-カルボキシフェニル)-2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル)チアゾール、5-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2, 5-ジクロロ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-5-フェニルチアゾール、2-(2, 5-ジクロロ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)チアゾール、及び2-(2, 5-ジクロロ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-エトキシカルボニルフェニル)チアゾールからなる群より選ばれる上記(29)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

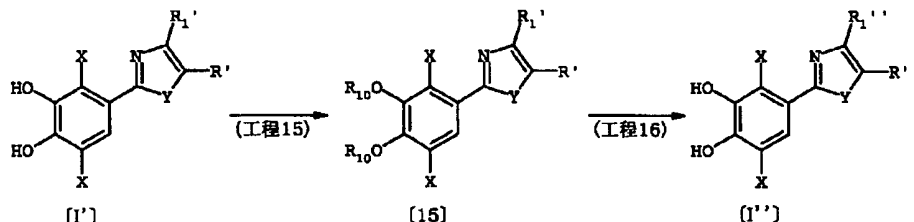
【0049】(31) 2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-4-(4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル)チアゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-4-フェニルチアゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-4-(4-エトキシカルボニルフェニル)チアゾール、4-(4-カルボキシフェニル)-2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)チアゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-

3, 4-ジヒドロキシフェニル)-4-(2, 4-ジメトキシフェニル)チアゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-4-(2, 5-ジメトキシフェニル)チアゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール、4-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-4-[3-(ジメチルカルバモイル)-4-メトキシフェニル]チアゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-4-[4-メトキシ-3-(1-ヒロリジニルカルボニル)フェニル]チアゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-4-[4-メトキシ-3-(メチルカルバモイル)フェニル]チアゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-4-[4-メトキシ-3-(モルホリノカルボニル)フェニル]チアゾール、2-(2, 5-ジクロロ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-4-(4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル)チアゾール、及び4-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-(2, 5-ジクロロ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)チアゾールからなる群より選ばれる上記(29)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0050】(32) 2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-5-フェニルオキサゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-エトキシカルボニルフェニル)オキサゾール、5-(4-カルボキシフェニル)-2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)オキサゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)オキサゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-5-(2-ナフチル)オキサゾール、5-(4-ビフェニル)-2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)オキサゾール、2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-ニトロフェニル)オキサゾール、5-(4-ブプロモフェニル)-2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)オキサゾール、及び5-(4-シアノフェニル)-2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)オキサゾールからなる群より選ばれる上記(29)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-3, 4-ジヒドロキシフェニル)アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0051】(33) 2-(2, 5-ジブプロモ-3, 4-ジヒドロキシフェニル)-5-フェニルチアゾールである上記(30)記載の2-(2, 5-ジハロゲン-

ーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒；酢酸エチル等のエステル系溶媒；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒等の有機溶媒が挙げられ、またこれらの混合溶媒であってもよい。なお、この工程においては R_1 が水素原子である化合物と R が水素原子である化合物との混合物が得られる場合があり、その場合は通常の単離方法に従って、それぞれを単離することができる。



【0117】なお、上記式中の R' 又は R_1' の一方は水素原子であり、他方は少なくとも一つのカルボキシル基を有するアリール基であり、 R'' 又は R_1'' の一方は水素原子であり、他方は少なくとも一つの $-CONR_3R_4$ （ここで、 R_3 及び R_4 は上記請求項2で定義されている通りである）であり、 X 、 Y 及び R_{10} は上記で定義されている通りである。

（工程15）化合物〔15〕は、化合物〔I'〕を塩基存在下、無水酢酸、無水プロピオン酸、ベンジルクロライド、ベンジルブロマイド、トリメチルシリルクロライド、ヨウ化メチル等と、又は酸存在下、無水酢酸、無水プロピオン酸等と、溶媒中又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。好ましい塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、 N -メチルモルホリン、 N -メチルピリジン等の有機塩基が挙げられる。好ましい溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジエトキシエタン等のエーテル系溶媒；酢酸等の有機溶媒又は水が挙げられ、またこれらの混合溶媒であってもよい。

【0118】（工程16）化合物〔I''〕は、化合物〔15〕と化合物 NHR_3R_4 とを縮合剤にて、必要に応じて活性化剤存在下、溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。好ましい縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。好ましい活性化剤と

【0115】更に、前述の一般式〔I〕における R 又は R_1 の一方が、少なくとも一つの $-CONR_3R_4$ （ここで、 R_3 及び R_4 は上記請求項2で定義されている通りである）を有するアリール基である場合は、対応するカルボキシル基を有する一般式〔I〕の化合物を合成後、下記の工程15乃至工程16を行うことにより合成することができる。

【0116】

【化8】

しては、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシスクシンイミド、 N -ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボン酸イミド等が挙げられる。好ましい溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒；テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒等の有機溶媒が挙げられ、またこれらの混合溶媒であってもよい。なお、これら上記工程1乃至16の各工程において、水酸基保護基等の保護基が最終生成物合成前に脱離した場合は、例えば上記工程2と同様の反応を行い、保護基の再導入を行った後、各工程を行ってもよい。

【0119】このようにして得られた前述の一般式〔I〕で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶又はクロマトグラフィー等により、単離精製することができる。

【0120】本発明の化合物には、前述の一般式〔I〕で表される化合物のプロドラッグ化合物、又は水和物若しくは薬学的に許容される有機溶媒との溶媒和物も本発明に含まれる。

【発明の実施の形態】

【0121】次に製造例、実施例及び試験例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

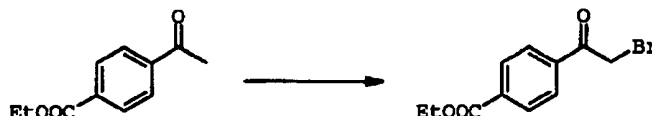
【実施例】

【0122】製造例1

4-(2-ブロモアセチル)安息香酸エチルの合成

【0123】

【化9】



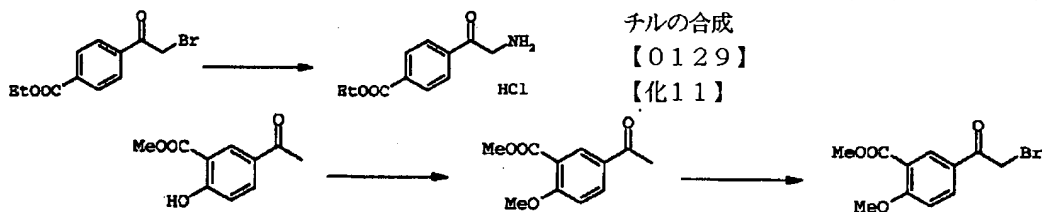
【0124】4-アセチル安息香酸エチル(6.0g)の酢酸(30ml)溶液に、25%の臭化水素-酢酸溶液(10μl)を加え、室温中、30分間攪拌した。この溶液に臭素(1.69ml)を、室温中、四回に分けて滴下し、30分間攪拌した。攪拌後、水(30ml)を加え、更に1時間攪拌した。得られた結晶を濾取し、水(30ml)及びヘキサン(30ml)で洗浄後、減圧乾燥することにより白灰色粉末の表題化合物(7.3g、収率86%)を得た。

【0125】製造例2

4-(2-アミノアセチル)安息香酸エチル・塩酸塩の合成

【0126】

【化10】



【0130】1) 3-アセチル-6-メトキシ安息香酸メチル

3-アセチル-6-ヒドロキシ安息香酸メチル(6.00g)のジメチルホルムアミド(60ml)溶液に、60%ミネラルオイル懸濁の水素化ナトリウム(1.36g)を加え、室温中、30分間攪拌した。攪拌後、この反応液を氷冷し、ヨウ化メチル(3.84ml)を加え、室温中で更に3日間攪拌した。この反応液に、1N塩酸(5ml)、水(120ml)を加えた後、析出した結晶を濾取することにより表題化合物(4.63g、収率72%)を得た。

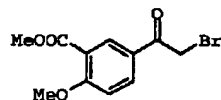
【0127】アルゴン雰囲気下、前述の製造例1で得られた化合物(7.0g)及びナトリウムジホルミルアミド(2.95g)のアセトニトリル(35ml)溶液を、室温中、終夜攪拌した。攪拌後、この溶液を70℃に昇温し、熱時濾過した。得られた残渣にエタノール(77ml)を加え、濃塩酸(7.7ml)を滴下した後、1時間加熱還流した。溶媒を除去し、トルエン(10ml)共沸を二回行った後、酢酸エチル(35ml)を加え、室温中、1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチル(14ml)で洗浄した後、減圧乾燥することにより白色粉末の表題化合物(3.7g、収率59%)を得た。

【0128】製造例3

3-(2-ブロモアセチル)-6-メトキシ安息香酸メチルの合成

【0129】

【化11】



【0131】2) 3-(2-ブロモアセチル)-6-メトキシ安息香酸メチル

上記1)で得られた化合物(2.00g)の酢酸(10ml)溶液に、25%の臭化水素-酢酸溶液1滴を加え、臭素(0.49ml)を滴下した。室温中で1時間攪拌した後、水を加え、析出した結晶を濾取することにより表題化合物(2.54g、収率92%)を得た。以上、これら製造例1乃至製造例3で得られた化合物について、以下の表1に示す。

【0132】

【表1】

表 1

製造例	化合物	¹ H NMR (δ) ppm
1		CDCl ₃ , 300 MHz 1.42 (3H, t, J=7.0Hz) 4.42 (2H, q, J=7.0Hz) 4.47 (2H, s) 8.04 (2H, d, J=8.1Hz) 8.15 (2H, d, J=8.1Hz)
2		DMSO-d ₆ , 400 MHz 1.35 (3H, t, J=7.0Hz) 4.37 (2H, q, J=7.0Hz) 4.64 (2H, s) 8.12 (2H, d, J=8.1Hz) 8.14 (2H, d, J=8.1Hz) 8.42 (3H, br)
3		CDCl ₃ , 300 MHz 3.93 (3H, s) 4.00 (3H, s) 4.42 (2H, s) 7.05 (1H, d, J=8.8Hz) 8.15 (1H, dd, J=2.6, 8.8Hz) 8.55 (1H, d, J=2.6Hz)

【0133】実施例1

2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-フェニルチアゾールの合成(化合物[I]):

ル)-5-フェニルチアゾールの合成(化合物[I]):

R=フェニル、R₁=水素原子、X=臭素原子、Y=硫

表 6

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm
21		225 ~ 226	DMSO-d ₆ 300 MHz 2.63 (3H, d, J=4.4Hz) 3.63 (3H, s) 7.24 (1H, d, J=8.4Hz) 7.80 (1H, s) 8.10 (1H, dd, J=2.8, 8.4Hz) 8.17 (1H, s) 8.20 (1H, q, J=4.4Hz) 8.38 (1H, d, J=2.8Hz) 10.05 (1H, brs)
22		152 ~ 156	DMSO-d ₆ 400 MHz 7.37 (1H, t, J=7.4Hz) 7.47 (2H, t, J=7.4Hz) 7.80 (1H, s) 8.03 (1H, d, J=7.4Hz) 8.22 (1H, s)
23		152 ~ 155	DMSO-d ₆ 400 MHz 1.35 (3H, t, J=7.4Hz) 4.35 (2H, q, J=7.4Hz) 7.82 (1H, s) 8.05 (1H, d, J=8.4Hz) 8.15 (2H, d, J=8.4Hz) 8.44 (1H, s)
24		230	DMSO-d ₆ 400 MHz 7.82 (1H, s) 8.03 (2H, d, J=8.4Hz) 8.15 (2H, d, J=8.4Hz) 8.41 (1H, s)
25		166 ~ 167	DMSO-d ₆ 300 MHz 3.81 (3H, s) 7.04 (2H, d, J=8.8Hz) 7.80 (1H, s) 7.97 (2H, d, J=8.8Hz) 8.08 (1H, s) 10.04 (2H, brs)

【0165】

【表7】

表 5

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm
16		190.2 ~ 191.4	DMSO-d ₆ 300 MHz 3.60 (3H, s) 7.03 (2H, d, J=8.8Hz) 7.64 (2H, d, J=8.8Hz) 7.65 (1H, s) 8.14 (1H, s)
17		>250	DMSO-d ₆ 300 MHz 7.78 (1H, s) 7.87 (2H, d, J=8.4Hz) 8.01 (2H, d, J=8.4Hz) 8.49 (1H, s)
18		222.4 ~ 224.1	DMSO-d ₆ 400 MHz 1.34 (3H, t, J=7.2Hz) 4.34 (2H, q, J=7.2Hz) 7.74 (1H, s) 7.87 (2H, d, J=8.4Hz) 8.01 (2H, d, J=8.4Hz) 8.44 (1H, s)
19		151 ~ 155	DMSO-d ₆ 300 MHz 3.83 (3H, s) 3.88 (3H, s) 7.28 (1H, d, J=8.8Hz) 7.76 (1H, s) 8.18 (1H, s) 8.19 (1H, dd, J=2.5, 8.8Hz) 8.28 (1H, d, J=2.5 Hz)
20		137 ~ 139	DMSO-d ₆ 400 MHz 3.88 (3H, s) 7.23 (1H, d, J=8.8Hz) 7.78 (1H, s) 8.15 (1H, dd, J=2.5, 8.8Hz) 8.19 (1H, s) 8.27 (1H, d, J=2.5Hz) 9.92 (1H, bra) 10.16 (1H, bra) 12.74 (1H, bra)

【0164】

【表6】

表 4

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm
11			DMSO-d ₆ 400 MHz 3.94 (3H, s) 7.07 (1H, t, J=7.9Hz) 7.19 (1H, d, J=7.9Hz) 7.38 (1H, dt, J=2.0, 7.9Hz) 7.72 (1H, s) 7.83 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz) 8.39 (1H, s)
12		> 250	DMSO-d ₆ 400 MHz 7.82 (1H, t, J=7.4Hz) 7.82 (1H, s) 7.95 (1H, d, J=7.4Hz) 8.03 (1H, d, J=7.4Hz) 8.20 (1H, s) 8.44 (1H, s)
13		140 ~ 144	DMSO-d ₆ 400 MHz 3.83 (3H, s) 3.88 (3H, s) 7.27 (1H, d, J=8.9Hz) 7.78 (1H, s) 7.91 (1H, dd, J=2.5, 8.9Hz) 7.92 (1H, s) 8.29 (1H, s) 9.82 (1H, bra) 10.17 (1H, bra)
14			DMSO-d ₆ 300 MHz 3.88 (3H, s) 7.24 (1H, d, J=8.8Hz) 7.79 (1H, s) 7.68 (1H, dd, J=2.6, 8.8Hz) 7.82 (1H, d, J=2.6Hz) 8.29 (1H, s) 9.84 (1H, bra) 10.19 (1H, bra)
15		203.8 ~ 205.6	DMSO-d ₆ 300 MHz 7.39 (1H, t, J=7.0Hz) 7.48 (2H, t, J=7.0Hz) 7.73 (1H, s) 7.75 (1H, d, J=7.0Hz) 8.35 (1H, s)

【0163】

【表5】

表 3

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm
6		192 ~ 193	DMSO-d ₆ , 400 MHz 7.40 (1H, t, J=7.7Hz) 7.60 (2H, t, J=7.7Hz) 7.71-7.88 (7H, m) 8.41 (1H, s) 9.85-10.30 (2H, brs)
7		221 ~ 224	DMSO-d ₆ , 400 MHz 7.84 (1H, s) 8.03 (2H, d, J=8.9Hz) 8.31 (2H, d, J=8.9Hz) 8.60 (1H, s) 9.91-10.38 (2H, brs)
8		197.4 ~ 198.5	DMSO-d ₆ , 400 MHz 7.66 (2H, d, J=8.9Hz) 7.68 (2H, d, J=8.9Hz) 7.76 (1H, s) 8.34 (1H, s)
9		>250	DMSO-d ₆ , 400 MHz 7.78 (1H, s) 7.80 (4H, s like) 8.46 (1H, s)
10			DMSO-d ₆ , 400 MHz 3.83 (3H, s) 6.87 (1H, dd, J=2.5, 7.8Hz) 7.26-7.29 (2H, m) 7.38 (1H, t, J=7.9Hz) 7.78 (1H, s) 8.35 (1H, s)

【0162】

【表4】

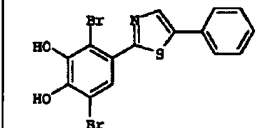
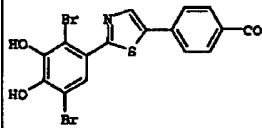
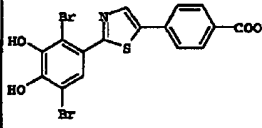
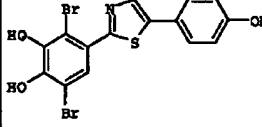
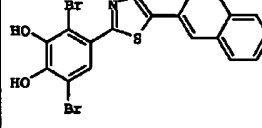
表10に記載の化合物を得た。

【0160】

【0159】以上、これらの実施例1乃至実施例42で製造した化合物について、表2乃至表10に示す。

【表2】

表 2

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm
1		203~ 204	DMSO-d ₆ 400 MHz 7.38 (1H, t, J=7.4Hz) 7.47 (2H, t, J=7.4Hz) 7.72 (1H, d, J=7.4Hz) 7.78 (1H, s) 8.32 (1H, s)
2		>250	DMSO-d ₆ 400 MHz 7.81 (1H, s) 7.89 (2H, d, J=8.4Hz) 8.01 (2H, d, J=8.4Hz) 8.47 (1H, s)
3		172.5~ 174.1	DMSO-d ₆ 400 MHz 1.34 (3H, t, J=7.4Hz) 4.34 (2H, q, J=8.6Hz) 7.81 (1H, s) 7.89 (2H, d, J=8.6Hz) 8.03 (2H, d, J=8.6Hz) 8.49 (1H, s)
4			DMSO-d ₆ 400 MHz 3.81 (3H, s) 7.03 (2H, d, J=8.9Hz) 7.65 (2H, d, J=8.9Hz) 7.74 (1H, s) 8.20 (1H, s) 9.91 (1H, bra) 10.14 (1H, bra)
5		192~ 195	DMSO-d ₆ 400 MHz 7.53-7.80 (2H, m) 7.82 (1H, s) 7.93 (2H, t, J=10.3Hz) 8.01 (2H, t, J=7.1Hz) 8.27 (1H, s) 8.48 (1H, s) 9.95 (1H, bra) 10.19 (1H, bra)

【0161】

【表3】

イル) フェニル、X=臭素原子、Y=硫黄原子

工程15) 4-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-(3,4-ジアセトキシ-2,5-ジブロモフェニル)チアゾール(化合物[15])

上記実施例20で得られた化合物(639mg)に、ピリジン(2ml)及び無水酢酸(0.966ml)を加え、室温中、2時間撹拌した。溶媒を留去した後、クロロホルム、2N塩酸を加え、不溶物を浮別した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル:クロロホルム=1:1)で精製することにより表題化合物(527mg、収率70%)を得た。

【0151】工程16) 2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-4-[4-メトキシ-3-(メチルカルバモイル)フェニル]チアゾール(化合物[I])

上記工程15)で得られた化合物(200mg)のジメチルホルムアミド溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(72mg)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(58mg)を加え、室温中、1時間撹拌した。撹拌後、40%メチルアミン水溶液(0.4ml)を加え、室温中、更に1時間撹拌した。水を加え、2N塩酸で中和した後、析出した結晶を浮取した。水及びクロロホルムで順次洗浄した後、乾燥することにより表題化合物(156mg、収率89%)を得た。

【0152】実施例22乃至実施例33

前述の実施例19乃至実施例21と同様にして表6乃至表8に記載の化合物を得た。

【0153】実施例34

2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-エトキシカルボニルフェニル)オキサゾールの合成(化合物[I]): R=4-エトキシカルボニルフェニル、R₁=水素原子、X=臭素原子、Y=酸素原子)

工程3) 3,4-ジアセトキシ-2,5-ジブロモベンゾイルクロライド(化合物[4])

窒素気流下、上記実施例1の工程2)で得られた化合物(400mg)のトルエン(4ml)懸濁液に、塩化チオニル(221μl)及びジメチルホルムアミド(0.2ml)を順次加え、50℃で2時間撹拌した。溶媒及び過剰の塩化チオニルを留去し、トルエン(10ml)で二回共沸した後、減圧乾燥することにより粗生成物の表題化合物を得た。

【0154】工程4) N-[4-エトキシカルボニルベンゾイル]メチル-3,4-ジアセトキシ-2,5-ジブロモベンズアミド(化合物[6])

上記工程3)で得られた粗生成物に、前述の製造例2で得られた4-(2-アミノアセチル)安息香酸エチル・

塩酸塩(246mg)の酢酸エチル(4ml)懸濁液を加え、次いで水冷撹拌下、酢酸ナトリウム水溶液(2.53mol/4ml)を滴下した。水冷中で2時間撹拌した後、酢酸エチル(20ml)で二回抽出し、有機層を飽和食塩水(40ml)で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去することにより淡黄色結晶の粗生成物である表題化合物(551mg)を得た。

【0155】工程6) 2-(3,4-ジアセトキシ-2,5-ジブロモフェニル)-5-(4-エトキシカルボニルフェニル)オキサゾール(化合物[8])

上記工程4)で得られた粗生成物(150mg)のクロロホルム(1.5ml)溶液に、三塩化ホスホリル(47.7μl)を加え、5時間加熱還流した。放冷後、飽和重曹水(1ml)及び水(1ml)を加え、30分間撹拌し、酢酸エチル(5ml)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水(5ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、薄層クロマトグラフィー(5%酢酸エチル/クロロホルム)で精製することにより白淡黄色結晶の表題化合物(74.1mg、収率51%)を得た。

【0156】工程8) 2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-エトキシカルボニルフェニル)オキサゾール(化合物[I])

上記工程6)で得られた化合物(41mg)に、飽和アンモニアメタノール溶液(1.0ml)及びテトラヒドロフラン(1.0ml)を加え、室温中、1時間撹拌した。溶媒を留去後、トルエンで共沸し、水(2ml)、濃塩酸(2ml)を順次加えた。析出した結晶を浮取し、水(4ml)、クロロホルム(4ml)で洗浄した後、減圧乾燥することにより白色結晶の表題化合物(32.8mg、収率97%)を得た。

【0157】実施例35

5-(4-カルボキシフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)オキサゾールの合成(化合物[I]): R=4-カルボキシフェニル、R₁=水素原子、X=臭素原子、Y=酸素原子)

工程8) 5-(4-カルボキシフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)オキサゾール(化合物[I])

上記実施例34の工程6)で得られた化合物(29.0mg)に、メタノール(1ml)及びテトラヒドロフラン(1ml)を順次加えた後、水冷下、1N水酸化ナトリウム水溶液(1ml)を加え、70℃で30分間撹拌した。更に、水冷撹拌下、濃塩酸(1ml)を加え、室温中、1時間撹拌した。析出した結晶を浮取し、水(4ml)及びクロロホルム(4ml)で順次洗浄した後、減圧乾燥することにより茶色結晶の表題化合物(22.4mg、収率82%)を得た。

【0158】実施例36乃至実施例42

前述の実施例34乃至実施例35と同様にして表9乃至

4-ジヒドロキシフェニル)-5-(4-カルボキシフェニル)チアゾール(化合物〔I〕)

窒素気流下、上記工程5)で得られた化合物(800mg)のメタノール(8.23ml)溶液に、氷冷攪拌下、1N水酸化ナトリウム水溶液(8.23ml)を滴下し、次いでテトラヒドロフラン(4.23ml)を加え、50℃で1時間攪拌した。溶媒を留去し、トルエンで共沸した後、水を加え、2N塩酸でpH1乃至2にし、室温中、攪拌晶析を行った。析出した結晶を濾取し、水(5ml)で洗浄した後、減圧乾燥することにより黒色結晶の表題化合物(529mg、収率82%)を得た。

【0143】実施例3乃至実施例18

前述の実施例1乃至実施例2と同様にして表1乃至表5に記載の化合物を得た。

【0144】実施例19

2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル)チアゾールの合成(化合物〔I〕:R=水素原子、R₁=4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル、X=臭素原子、Y=硫黄原子)

工程3) 3,4-ジアセトキシ-2,5-ジブロモベンゾイルクロライド(化合物〔4〕)

上記実施例1の工程2)で得られた化合物(3.00g)のトルエン(30ml)懸濁液に、塩化チオニル(1.66ml)及びジメチルホルムアミド(0.15ml)を順次加え、50℃で1時間攪拌した。攪拌後、溶媒を留去することにより粗生成物の表題化合物を得た。

【0145】工程9) 3,4-ジアセトキシ-2,5-ジブロモベンズアミド(化合物〔10〕)

上記工程3)で得られた粗生成物をクロロホルム(30ml)に溶解し、アンモニアガス雰囲気下、3時間攪拌した。溶媒を留去した後、ピリジン(15ml)に懸濁させ、無水酢酸(5ml)を加え、室温中、15時間攪拌した。溶媒を留去し、水及び酢酸エチルを加え、分液した後、有機層を1N塩酸、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより表題化合物(2.90g、収率97%)を得た。

【0146】工程10) 3,4-ジアセトキシ-2,5-ジブロモベンゾチオアミド(化合物〔11〕)

上記工程9)で得られた化合物(2.90g)及び2,4-ビス-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド

(2.38g)のテトラヒドロフラン懸濁液を2時間加熱還流し、放冷後、重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム

〜5%酢酸エチル/クロロホルム〜10%酢酸エチル/クロロホルム)で精製することにより表題化合物(2.63g、収率87.2%)を得た。

【0147】工程11) 2-(3,4-ジアセトキシ-2,5-ジブロモフェニル)-4-(4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル)チアゾール(化合物〔13〕)

上記工程10)で得られた化合物(2.00g)、前述の製造例3で得られた3-(2-ブロモアセチル)-6-メトキシ安息香酸メチル(1.54g)及び酢酸ナトリウム(439mg)のエタノール(20ml)溶液を1.5時間加熱還流し、溶媒を留去した後、ピリジン(8ml)に溶解させ、無水酢酸(4ml)を加え、室温中、3時間攪拌した。溶媒を留去後、希塩酸及びクロロホルムを加え、分液した後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、析出した粗結晶をエタノールに懸濁させた後、析出した結晶を濾取することにより表題化合物(1.34g、収率63%)を得た。

【0148】工程13) 2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(4-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル)チアゾール(化合物〔I〕)

上記工程11)で得られた化合物(1.00g)のメタノール(10ml)懸濁液に、飽和アンモニアメタノール(3ml)を加え、室温中、1時間攪拌した。溶媒を留去した後、水を加え、希塩酸で酸性にした。析出した結晶を濾取し、クロロホルムで洗浄することにより表題化合物(872mg、収率100%)を得た。

【0149】実施例20

4-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾールの合成(化合物〔I〕:R=水素原子、R₁=3-カルボキシ-4-メトキシフェニル、X=臭素原子、Y=硫黄原子)

工程13) 4-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール(化合物〔I〕)

上記実施例19の工程11)で得られた化合物(800mg)のメタノール(10ml)及びテトラヒドロフラン(10ml)混合懸濁液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加え、40℃で1時間攪拌した。溶媒を留去後、水を加え、2N塩酸(5ml)を加えた。析出した結晶を濾取し、水で洗浄した後、乾燥することにより表題化合物(639mg、収率82%)を得た。

【0150】実施例21

2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-4-[4-メトキシ-3-(メチルカルバモイル)フェニル]チアゾールの合成(化合物〔I〕:R=水素原子、R₁=4-メトキシ-3-(メチルカルバモ

黄原子)

工程1) 2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシ安息香酸(化合物〔2〕)

3,4-ジヒドロキシ安息香酸(30g)の酢酸(300ml)溶液に、臭素(24.1ml)を滴下し、50℃で24時間攪拌した。攪拌後、この反応液に、更に臭素(12ml)を加え、50℃で18時間攪拌した。反応液を冷却し、析出した結晶を濾取し、酢酸で洗浄した後、乾燥することにより表題化合物(11.1g、収率18.3%)を得た。

【0134】工程2) 3,4-ジアセトキシ-2,5-ジブロモ安息香酸(化合物〔3〕)

上記工程1)で得られた化合物(11.1g)のピリジン(34ml)溶液に、無水酢酸(16.8ml)を加え、室温中、20時間攪拌した。溶媒を留去し、希塩酸を加えた後、析出した結晶を濾取し、水で洗浄した。得られた結晶を乾燥することにより表題化合物(13.0g、収率92%)を得た。

【0135】工程3) 3,4-ジアセトキシ-2,5-ジブロモベンゾイルクロライド(化合物〔4〕)

上記工程2)で得られた化合物(200mg)のトルエン(2ml)懸濁液に、塩化チオニル(0.111ml)及びジメチルホルムアミド(1滴)を順次加え、50℃で1時間攪拌した。攪拌後、溶媒及び過剰の塩化チオニルを留去し、トルエンで共沸することにより粗生成物の表題化合物を得た。

【0136】工程4) N-(ベンゾイルメチル)-3,4-ジアセトキシ-2,5-ジブロモベンズアミド(化合物〔6〕)

上記工程3)で得られた粗生成物の酢酸エチル(2ml)溶液に、2-アミノアセトフェノン・塩酸塩(87mg)を加え、次いで水冷攪拌下、酢酸ナトリウム水溶液(2.53mol/1.2ml)を滴下した。同温度下で30分間攪拌した後、分液し、有機層を1N塩酸、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去することにより茶色油状物の粗生成物である表題化合物を得た。

【0137】工程5) 2-(3,4-ジアセトキシ-2,5-ジブロモフェニル)-5-フェニルチアゾール(化合物〔7〕)

上記工程4)で得られた粗生成物に、2,4-ビス-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(162mg)及びクロロホルム(2ml)を順次加え、2.5時間加熱還流した。室温まで冷却した後、反応液をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:25%酢酸エチル/クロロホルム)で精製し、粗結晶を得た。粗結晶の酢酸エチル(2ml)懸濁液を、加熱還流し、放冷後、ヘキサン(4ml)を加え、析出した結晶を濾取することにより表題化合物(159mg、収率62%)を得た。

【0138】工程8) 2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-5-フェニルチアゾール(化合物〔1〕)

上記工程5)で得られた化合物(85mg)に飽和アンモニアメタノール(1ml)を加え、室温中、1時間攪拌した。溶媒を留去した後、水を加え、希塩酸で酸性にし、析出した結晶を濾取することにより表題化合物(69mg、収率97%)を得た。

【0139】実施例2

5-(4-カルボキシフェニル)-2-(2,5-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾールの合成(化合物〔1〕): R=4-カルボキシフェニル、R₁=水素原子、X=臭素原子、Y=硫黄原子)

工程3) 3,4-ジアセトキシ-2,5-ジブロモベンゾイルクロライド(化合物〔4〕)

窒素気流下、上記実施例1の工程2)で得られた化合物(4.0g)のトルエン(40ml)懸濁液に、塩化チオニル(2.21ml)及びジメチルホルムアミド(0.2ml)を順次加え、50℃で1時間攪拌した。溶媒及び過剰の塩化チオニルを留去し、トルエン(10ml)で二回共沸した後、減圧乾燥することにより粗生成物の表題化合物を得た。

【0140】工程4) N-[(4-エトキシカルボニルベンゾイル)メチル]-3,4-ジアセトキシ-2,5-ジブロモベンズアミド(化合物〔6〕)

上記工程3)で得られた粗生成物に、前述の製造例2で得られた4-(2-アミノアセチル)安息香酸エチル・塩酸塩(2.46g)の酢酸エチル(40ml)懸濁液を加え、次いで水冷攪拌下、酢酸ナトリウム水溶液(2.53mol/40ml)を滴下した。室温中で2時間攪拌した後、酢酸エチル(20ml)で二回抽出し、有機層を飽和食塩水(40ml)で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去することにより茶色油状物の粗生成物である表題化合物を得た。

【0141】工程5) 2-(3,4-ジアセトキシ-2,5-ジブロモフェニル)-5-(4-エトキシカルボニルフェニル)チアゾール(化合物〔7〕)

上記工程4)で得られた粗生成物に、2,4-ビス-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(2.90g)及びテトラヒドロフラン(40ml)を順次加え、2時間加熱還流した。室温まで冷却した後、飽和重曹水(40ml)を加え、30分間攪拌した。水を加え、析出した結晶を濾取し、水(10ml)、50%メタノール水(10ml)で洗浄した。減圧乾燥後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:25%酢酸エチル/クロロホルム)で精製することにより白淡黄色結晶の表題化合物(2.06g、収率35%)を得た。

【0142】工程8) 2-(2,5-ジブロモ-3,

表 7

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm
26		181 ~ 184	DMSO-d ₆ 400 MHz 3.83 (3H, s) 3.94 (3H, s) 6.87 (1H, dd, J=2.5, 8.9Hz) 6.71 (1H, d, J=2.5Hz) 7.77 (1H, s) 8.02 (1H, s) 8.15 (1H, d, J=8.9Hz) 10.00 (2H, brs)
27			DMSO-d ₆ 400 MHz 3.77 (3H, s) 3.89 (3H, s) 6.95 (1H, dd, J=3.5, 8.9Hz) 7.10 (1H, d, J=8.9Hz) 7.75 (1H, s) 7.77 (1H, d, J=3.5Hz) 8.21 (1H, s) 9.80-10.23 (2H, brs)
28		144 ~ 146	DMSO-d ₆ 400 MHz 7.31 (2H, t, J=8.9Hz) 7.82 (1H, s) 8.09 (2H, dd, J=5.4, 8.9Hz) 8.23 (1H, s) 10.05 (2H, brs)
29		218 ~ 220	DMSO-d ₆ 300 MHz 2.80 (3H, s) 3.00 (3H, s) 3.88 (3H, s) 7.19 (1H, d, J=8.8Hz) 7.78 (1H, s) 7.82 (1H, d, J=2.2Hz) 8.08 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz) 8.18 (1H, s)
30			DMSO-d ₆ 400 MHz 1.75-1.91 (4H, m) 3.47 (2H, t, J=8.9Hz) 3.85 (3H, s) 7.18 (1H, d, J=8.4Hz) 7.77 (1H, s) 7.83 (1H, d, J=2.5Hz) 8.04 (1H, dd, J=2.5, 8.4Hz) 8.15 (1H, s)

【0166】

【表8】

表 8

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm
31		140 ~ 144	DMSO-d ₆ , 400 MHz 3.16-3.21 (2H, m) 3.53 (2H, t, J=5.1Hz) 3.60-3.71 (4H, m) 3.86 (3H, s) 7.19 (1H, d, J=8.7Hz) 7.78 (1H, s) 7.85 (1H, d, J=2.8Hz) 8.06 (1H, dd, J=2.6, 8.7Hz) 8.18 (1H, s) 8.99 (2H, brs)
32		186.2 ~ 188.5	DMSO-d ₆ , 400 MHz 3.84 (3H, s) 3.88 (3H, s) 7.26 (1H, d, J=8.5Hz) 7.80 (1H, s) 8.18 (1H, s) 8.20 (1H, d, J=7.65Hz) 8.28 (1H, s) 10.04 (1H, brs) 10.28 (1H, brs)
33		222.5 ~ 224.5	DMSO-d ₆ , 400 MHz 3.88 (3H, s) 7.23 (1H, d, J=8.5Hz) 7.80 (1H, s) 8.18 (1H, d, J=8.5Hz) 8.20 (1H, s) 8.29 (1H, s) 10.04 (1H, brs) 10.27 (1H, brs)
34		207.2 ~ 209.3	DMSO-d ₆ , 400 MHz 1.34 (3H, t, J=8.2Hz) 4.33 (2H, q, J=8.2Hz) 7.60 (1H, s) 7.90 (2H, d, J=8.4Hz) 8.02 (2H, d, J=8.4Hz) 8.29 (1H, s)
35		>250	DMSO-d ₆ , 300 MHz 7.72 (1H, s) 7.83 (2H, d, J=8.4Hz) 8.02 (2H, d, J=8.4Hz) 8.07 (1H, s)

【0167】

【表9】

ら1153までの12アミノ酸で3個所のチロシンをリン酸化した合成ペプチドを上記のアッセイ緩衝液で希釈し、80 μ Mに調製した。

・酵素の調製：UBI社製の組換え型ヒト蛋白質チロシンホスファターゼ1Bを上記のアッセイ緩衝液で希釈した(0.01乃至0.08 μ g/25 μ l)。

(評価方法)96穴プレートに、上記の通り調製した検体10 μ l及び基質25 μ lを順次添加し、上記の通り調製した酵素25 μ lを添加し、混合した。37℃で10分間インキュベートした後、リン発色剤であるマラカイトグリーン(Biomol社)120 μ lを加え、更に室温で20分間インキュベートし、発色させた。これをプレートリーダーで吸光度650nmを測定し、試験化合物の蛋白質チロシンホスファターゼ1B阻害作用を評価した。その結果を表11乃至表12に示した。

【0170】試験例2(血糖低下率の測定)
飽食時血糖値により群分けした6乃至9週齢の雄ob/obマウスに、試験化合物の0.5%メチルセルロース懸濁液を1日1回、5日間経口投与した。なお、コントロール群には0.5%メチルセルロース溶液のみを投与した。採血は、試験化合物投与5日目の投与3乃至4時間後及び8乃至9時間後の二回、麻酔下において眼底より行った。なお、採血は試験化合物投与直前に餌を抜き、絶食下で行った。このようにして採取された血液を遠心分離した後、得られた血漿からヘキソキナーゼ法(グルコース測定キット)を用いて血糖値を測定した。評価は、コントロール群に対する試験化合物投与群の血糖値の低下率を%で示した。その結果を表11乃至表12に示した。

【0171】

【表11】

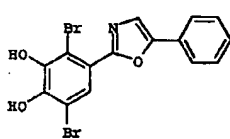
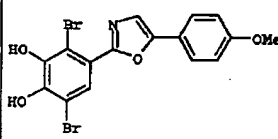
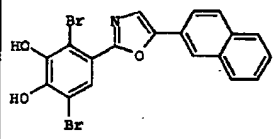
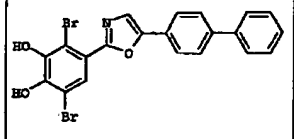
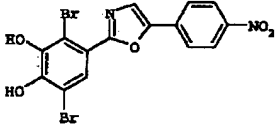
表 11

実施例	PTP1B 阻害作用 (IC ₅₀ : μ M)	血糖低下率 (%)		
		用量 (mg/kg)	3-4 hr.	8-9 hr.
1	0.54	3	45	44
		10	45	44
2	0.64	3	33	27
		10	39	28
4	0.67			
9	0.59			
10	0.62			
12	0.83	3	28	10
		10	33	24
14	0.91			
15	0.44			
16	0.58			
17	0.77			
19	0.46	3	24	10
		10	29	18
22	0.74			

【0172】

【表12】

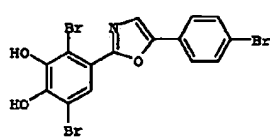
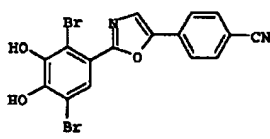
表 9

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm
35		208 ~ 211	DMSO-d ₆ 400 MHz 7.38 (1H, t, J=7.4Hz) 7.60 (2H, t, J=7.4Hz) 7.68 (1H, s) 7.81 (1H, d, J=7.4Hz) 7.83 (1H, s) 10.12 (2H, brs)
37		180 ~ 181	DMSO-d ₆ 300 MHz 3.80 (3H, s) 7.05 (2H, d, J=8.8Hz) 7.48 (1H, s) 7.55 (1H, s) 7.69 (2H, d, J=8.8Hz)
38		214 ~ 217	DMSO-d ₆ 300 MHz 7.49-7.59 (2H, m) 7.59 (1H, s) 7.85 (1H, s) 7.88-8.05 (4H, m) 8.28 (1H, s)
39		215 ~ 217	DMSO-d ₆ 300 MHz 7.38 (1H, t, J=7.0Hz) 7.60 (2H, t, J=7.0Hz) 7.60 (1H, s) 7.74 (2H, d, J=7.0Hz) 7.81 (2H, d, J=8.4Hz) 7.81 (1H, s) 7.87 (2H, d, J=8.4Hz)
40		> 250	DMSO-d ₆ 400 MHz 7.78 (1H, s) 8.08 (2H, d, J=8.9Hz) 8.15 (1H, s) 8.35 (2H, d, J=8.9Hz)

【0168】

【表10】

表 10

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm
41		197.5 ~ 198.6	DMSO-d ₆ 400 MHz 7.51 (1H, s) 7.68 (2H, d, J=8.4Hz) 7.70 (2H, d, J=8.4Hz) 7.74 (1H, s)
42		> 250	DMSO-d ₆ 400 MHz 7.74 (1H, s) 7.88 (2H, d, J=8.5Hz) 8.00 (2H, d, J=8.5Hz) 8.68 (1H, s)

【0169】次に本発明の蛋白質チロシンホスファターゼ1B阻害作用について行った試験の結果を示す。

(試験例)

試験例1 (蛋白質チロシンホスファターゼ1B阻害作用)

・アッセイ緩衝液の調製: 50mM Tris-HCl 緩衝液 (pH7.5)、50mM NaCl及び3mM

ジチオトレイトール (DTT) を調製した。

・検体の調製: 最終ジメチルスルホキシド (DMSO) 濃度が1%以下になるようにそれぞれ0.1、0.3、1、3及び10μMの試験化合物の10mM DMSO溶液を上記のアッセイ緩衝液で希釈した。なお、コントロールとしてはアッセイ緩衝液を使用した。

・基質の調製: インスリンレセプターの配列1142か

表 12

実施例	PTP1B 阻害作用 (IC ₅₀ : μ M)	血糖低下率 (%)		
		用量 (mg/kg)	3-4 hr.	8-9 hr.
25	0.55	3	19	29
		10	30	10
26	0.7			
27	0.62			
28	0.55			
29	0.97	3	32	10
		10	36	12
30	0.85			
31	0.82			
32	0.65			
35	0.77			
37	0.65			
41	0.88			

【0173】

【発明の効果】以上の試験結果等により、本発明に係る化合物〔I〕は優れたPTP1B阻害作用を有している。即ち、直接的にインスリン作用を改善し、インスリン感受性、インスリン抵抗性及び／又は耐糖性を改善することができる新しいタイプの糖尿病の予防又は治療薬として期待される。また、その合併症の予防又は治療薬、更にはPTP1Bの介在する疾患の治療薬としても期待される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テームコード(参考)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/10

43/00

43/00

1 1 1

1 1 1

C 0 7 D 233/64

C 0 7 D 233/64

277/22

277/22

277/24

277/24

277/28

277/28

277/30

277/30

(72)発明者 太田 毅

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内

Fターム(参考) 4C033 AD09

4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03

AF05 BA03 BA07 BC01

4C086 BC69 BC82 GA09 GA10 GA12

MA01 MA04 NA14 ZC20 ZC35

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)